

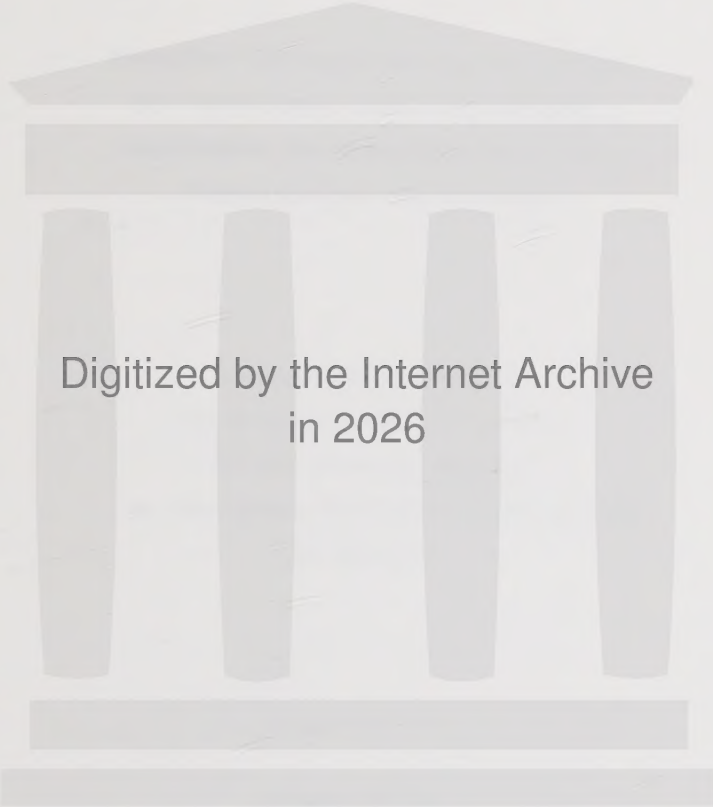
**Sekundäre Cystathioninurie bei Kindern
mit Neoplasmen, Lebererkrankungen,
angeborenen Stoffwechselerkrankungen,
Mukoviszidose und Zöliakie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität
in München

Birgit Wuttge

1980

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dr.von Hauner'schen Kinderklinik
der Universität München
Direktor: Prof.Dr.K.Betke

Sekundäre Cystathioninurie bei Kindern
mit Neoplasmen, Lebererkrankungen,
angeborenen Stoffwechselerkrankungen,
Mukoviszidose und Zöliakie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität
in München

vorgelegt von

Birgit Wuttge

aus

München

Jahr

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr.W.Endres

Mitberichterstatter: Prof. Dr.K.Betke

Dekan: Prof. Dr.W.Spann

Tag der mündlichen

Prüfung: 15. Januar 1981



INHALTSVERZEICHNIS

I	Einleitung	1
II	Patienten	4
III	Methoden	14
	1. Urinsammlung	14
	2. Quantitative Bestimmung des Cystathionins	14
	3. Isolierung des Cystathionins mit präparativer Säulenchromatographie	14
	4. Identifizierung der isolierten Substanz	15
	5. Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin	16
	6. Statistische Berechnungen	16
IV	Ergebnisse	17
	1. Lebererkrankungen	17
	1.1. Hepatitis	17
	1.2. Cytomegalie	17
	1.3. Gallengangsatresie	18
	1.4. Hepatopathie unbekannter Genese	18
	2. Angeborene Stoffwechselerkrankungen	22
	2.1. Glykogenose	22
	2.2. Galaktosämie	22
	2.3. Hereditäre Fruktoseintoleranz	22
	2.4. Zystinose	22
	3. Mukoviszidose und Zoeliakie	24
	3.1. Mukoviszidose	24
	3.2. Zoeliakie	24

4. Neoplasmen	29
4.1. Solide Tumoren (außer Neuroblastomen)	29
4.2. Leukämie	29
4.3. Neuroblastom	33
5. Beziehung zwischen der renalen Ausscheidung von Methionin, Cystathionin und Cystin	37
6. Synopsis	39
V Diskussion	41
1. Neuroblastom	41
2. Andere solide Tumoren und Leukämien	43
3. Mukoviszidose und Zöliakie	44
4. Angeborene Stoffwechselerkrankungen	46
5. Lebererkrankungen	47
6. Beziehung zwischen der renalen Ausscheidung von Methionin, Cystathionin und Cystin	49
7. Synopsis	50
VI Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	55
Anhang: Kasuistik	58
1. Lebererkrankungen	58
2. Angeborene Stoffwechselerkrankungen	64
3. Mukoviszidose und Zöliakie	69
4. Leukämien und solide Tumoren (außer Neuroblas- tomen)	76
5. Neuroblastom	85
Lebenslauf	91

I. EINLEITUNG

Cystathionin ist eine Aminosäure, die im Abbau von Methionin zu Cystin entsteht (siehe Abb.1).

Die Kondensation von Homocystein und Serin zu Cystathionin wird durch die Cystathionin-Synthetase katalysiert. Die Cystathionase, ein Vitamin B₆-abhängiges Enzym, katalysiert den Abbau von Cystathionin zu Cystin und α -Ketobutyrat.

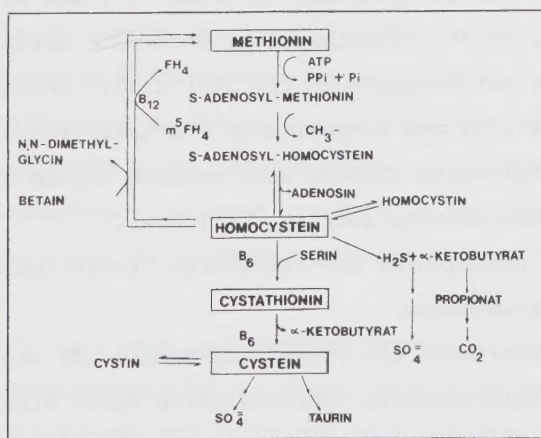


Abb.1 Stoffwechsel des Methionins

Normalerweise werden im Urin nur geringe Mengen Cystathionin ausgeschieden (5). Eine erhöhte renale Ausscheidung von Cystathionin wurde bei der primären Cystathioninurie, einer angeborenen Stoffwechselkrankheit beschrieben, die

auf einer verminderten Affinität der Cystathionase zu ihrem Coenzym Vitamin B₆ beruht (7). 50% der Patienten mit primärer Cystathioninurie zeigten eine mentale Retardierung (1). Welche Bedeutung Cystathionin im zerebralen Stoffwechsel hat, ist jedoch noch nicht geklärt. Von der primären ist die sekundäre Cystathioninurie als Folge bestimmter Primärerkrankungen abzugrenzen.

Sekundäre Cystathioninurien wurden bisher bei Patienten mit Neuroblastom (8,9,11,15,18), Hepatom (10,12,15,20), Hepatitis (17), Gallengangsatresie (4), Leberzirrhose (4,12), Galaktosämie (12,15), Tyrosinose (15), Vitamin-D-Intoxikation (4), nicht-ketotischer Hyperglycinämie (4), reaktiver Granulozytopenie der Leber (4) und Vitamin-B₆-Mangel (6,14,17) beschrieben. Weiterhin wurde über Patienten mit Glykogenose Typ IV (12,15), Ahornsirupkrankheit (15) und kongenitalem Pfortaderverschluß (15), die im präfinalen Stadium eine erhöhte renale Cystathioninausscheidung zeigten, berichtet.

Über die Pathogenese der sekundären Cystathioninurie gibt es nur Vermutungen.

Bei den Patienten mit Vitamin B₆-Mangel ist die sekundäre Cystathioninurie wahrscheinlich durch eine verminderte Aktivität der Cystathionase verursacht.

Die pathogenetische Bedeutung des tumorspezifischen Stoffwechsels wurde wiederholt in Berichten über sekundäre Cystathioninurien bei Neuroblastomen und Hepatomen diskutiert (3,9,20). Jedoch könnte bei Neuroblastom- und Hepatompatienten auch der gestörte Methioninstoffwechsel, bedingt durch eine Zerstörung des Lebergewebes durch den

Tumor oder durch Metastasen für die erhöhte renale Cystathioninausscheidung verantwortlich gemacht werden.

Diese Annahme wird durch die Untersuchung von Endres et al.(4), Liebermann et al.(12), Shaw et al.(15) und Studnitz (17) unterstützt, die die Cystathioninurie bei Erkrankungen nachgewiesen haben, die eine Leberschädigung zur Folge hatten.

Die Frage, welche Bedeutung die Cystathioninurie bei bestimmten Stoffwechselkrankheiten hat, ob sie eventuell nur im Zusammenhang mit einer sekundären Leberzellschädigung auftritt, bleibt noch zu klären.

In der vorliegenden Arbeit soll in Erweiterung zu den Untersuchungen von Geiser und Efron (8) geprüft werden, ob die sekundäre Cystathioninurie bei anderen Tumoren außer Neuroblastom und Hepatom auftritt. Eine systematische Untersuchung der Hepatopathien soll verdeutlichen, ob ein Zusammenhang zwischen der Störung des Leberzellstoffwechsels und der sekundären Cystathioninurie besteht.

Weiter soll der Frage nachgegangen werden, ob die renale Cystathioninausscheidung bei einer durch bestimmte Stoffwechselerkrankungen und durch die Mukoviszidose verursachten sekundären Leberschädigung erhöht ist.

Um auszuschließen, daß eine eventuell bei der Mukoviszidose auftretende Cystathioninurie auf einem Maldigestionsyndrom verbunden mit einer Malabsorption von Vitamin B₆ beruht, wird zusätzlich eine Vergleichsgruppe mit Zoeliekindern untersucht.

Zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen der Cystathioninurie

thionin-, Methionin- und Cystinausscheidung werden alle drei Aminosäuren im Urin gemessen.

II. P A T I E N T E N

Die Tabellen 1-7 zeigen eine Zusammenfassung der klinischen Daten der Patienten.

Kein Kind wurde mit Vitamin B₆ behandelt. Die Kinder mit Mukoviszidose bekamen eine eiweißreiche Diät. Das Kind mit Zystinose erhielt eine eiweißarme Nahrung.

Tabelle 1. Klinische Daten der Patienten mit Lebererkrankungen

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Hepato- megalie	SGOT/ SGPT ^a	Histologie der Leber ^b
H.S.	Akute Hepatitis	13	+	+/+	-
M.M.	Akute Hepatitis	6	+	+/+	-
H.B.	Akute Hepatitis	14	-	-/-	-
A.K.	Akute Hepatitis	7	+	+/+	-
C.B.	Chronisch aggres- sive Hepatitis	8	+	+/+	Zirrhose, chron. Hepatitis
S.G.	Cytomegalie	9/12	+	-/-	-
S.W.	Cytomegalie	3/12	+	+/+	-
R.P.	Extrahepatische Gallengangsatresie	1/12	+	+/+	Cholangitis, Autopsie: Extrahepatische Gallen- gangsatesie

Fortsetzung von Tab. 1

T.S.	Intrahepatische Gallengangsatriesie	3/12	+	+/+	Zirrhose, intrahepat. Gallengangsatriesie
C.R.	Hepatopathie unbekannter Genese	9	+	+/+	multiple Leberzellnekrosen
A.B.	Hepatopathie unbekannter Genese	5/12	+	-/-	Leberzellverfettung, unspez. portale Entzündung

a: + = erhöhte Aktivität, - = normale Aktivität

b: - = histologische Untersuchung nicht durchgeführt

Tabelle 2. Klinische Daten der Patienten mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Hepato- megalie	SGOT/ SGPT ^a	Histologie der Leber ^b
J.B.	Glykogenose Typ I	6	+	+/+	Glykogenose, Leberverfettung mit periportaler Fibrose
J.G.	Glykogenose Typ I	7	+	+/+	Glykogenose, Leberverfettung
P.K.	Glykogenose Typ VI	11	+	+/+	Glykogenose, Leberverfettung
K.K.	Galaktosämie	3	-	-/-	Fibrose
P.T.	Fructoseintoleranz	4	+	+/+	Fibrose
A.T.	Fructoseintoleranz	6	-	-/-	Fibrose
J.H.	Zystinose	5	+	-/-	-

a: + = erhöhte Aktivität - = normale Aktivität

b: - = histologische Untersuchung nicht durchgeführt

Tabelle 3. Klinische Daten der Patienten mit Mukoviszidose

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Jahre d. Therapie	Hepato- megalie	SGOT/ SGPT ^a	Histologie der Leber ^b
C.S.	Mukoviszidose	12	5	-	-/-	-
C.S.	Mukoviszidose	5	5	+	-/-	Fettleber, Fibrose
W.W.	Mukoviszidose	19	7	-	-/-	-
C.B.	Mukoviszidose	3	-	-	-/-	-
B.S.	Mukoviszidose	3	1	-	-/-	-
M.S.	Mukoviszidose	9	9	-	-/-	-
S.G.	Mukoviszidose	7	6 6/12	-	-/-	-
T.W.	Mukoviszidose	7	6 5/12	-	-/-	-
R.M.	Mukoviszidose	12	12	-	-/-	-

a: + = erhöhte Aktivität - = normale Aktivität

b: - = histologische Untersuchung nicht durchgeführt

Tabelle 4. Klinische Daten der Patienten mit Zoeliakie

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Jahre d. Therapie	Hepatomegalie	SGOT/SGPT a
L.H.	Zoeliakie	6	-	-	-/-
C.S.	Zoeliakie	11	10	-	-/-
C.R.	Zoeliakie	13	1	-	+/-
A.P.	Zoeliakie	2	1 7/12	-	-/-
K.P.	Zoeliakie	2	1/12	-	-/-
A.O.	Zoeliakie	1	-	-	-/-

a: + = erhöhte Aktivität - = normale Aktivität

Tabelle 5. Klinische Daten der Patienten mit soliden Tumoren

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Zeit nach d.Operation (Jahre)	Cytostat. Therapie	Bestrah- lung	Hepato- megalie	SGOT/ SGPT ^a
U.W.	Medulloblastom	10	1/12	-	-	-	-/-
R.W.	Spongioblastom	12	11	-	+	-	-/-
R.S.	Kraniopharyn- geom	10	-	-	-	-	-/-
B.M.	Wilmstumor	6	-	+	+	+	+/+
F.C.	Ewing-Sarkom	12	-	-	-	-	-/-
A.L.	Morbus Hodgkin	14	-	-	-	-	-/-
R.Z.	Rhabdomyosarkom	4	-	+	+	-	-/-

a: + = erhöhte Aktivität

- = normale Aktivität

Tabelle 6. Klinische Daten der Patienten mit Leukämien

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Cytostat. Therapie	Bestrah- lung	Hepato- megalie	SGOT/ SGPT ^a
C.S.	Akute lymphobl.Leukämie	14	+	-	+	-/-
T.F.	Akute lymphobl.Leukämie	7	+	-	+	-/-
A.R.	Akute lymphobl.Leukämie	9	+	-	+	-/-
H.T.	Akute lymphobl.Leukämie	3	+	-	+	-/-
H.S.	Akute lymphobl.Leukämie	2	+	+	-	-/-
P.S.	Akute myel.Leukämie	6	+	-	-	-/-

a: + = erhöhte Aktivität - = normale Aktivität

Tabelle 7. Klinische Daten der Patienten mit Neuroblastomen

Patient	Alter (Jahre)	Metastasen	Katecholamine ^a im Urin	zytostat. Therapie	Bestrahlung	Hepato- megalie	SGOT/ SGPT ^b
M.A.	1	+	+	-	-	+	-/-
B.A.	4	+	+	-	-	-	-/-
T.M.	1	+	+	+	+	+	+/-
L.S.	16	+	+	+	-	-	-/-
B.G.	2	+	+	-	-	-	-/-
A.S.	7	-	-	-	-	-	-/-
T.S.	1/2	-	-	-	-	+	
M.U.	2	-	-	-	-	+	+/+

a: Homovanillinsäure, Vanillinmandelsäure

b: + = erhöhte Aktivität - = normale Aktivität

III. M E T H O D E N

1. Urinsammlung

24-Stunden- und Spontanurine wurden über je 1 ml Toluol und Chloroform pro 100 ml Urin gesammelt und bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt. In fünf Fällen erfolgte der Versand eines mit Toluol und Chloroform konservierten Urins mit der Post.

2. Quantitative Bestimmung des Cystathionins

Die säulenchromatographische Trennung und quantitative Bestimmung der Urinamino-säuren wurde mit einem Amino-säuren-Autoanalysator (BC 200, Biocal Instruments, München) nach einer Modifikation der von Spackman und Mitarbeitern (16) zur Trennung von Aminosäuren physiologischer Flüssigkeiten angegebenen Methode durchgeführt. Zur besseren Trennung von Cystathionin und Methionin wurde als zweiter Puffer ein Natriumcitratpuffer, 0,2 n, benutzt, dessen pH in einem Bereich von 3,58 - 3,65 (statt 4,25) variiert wurde.

3. Isolierung des Cystathionins mit präparativer Säulenchromatographie

Etwa 100 ml Urin wurden an einem stark sauren Kationenaustauscher (Amberlite CG-120, H^{+} -Form, 2 x 15 cm) nach der Methode von Carsten (2) entsalzt: Nachdem der Urin das Harz passiert hat, wurde das Harz mit 200 ml

Wasser gewaschen. Die Elution der am Harz retinierten Aminosäuren erfolgte mit 200 ml 5 %-iger Ammoniaklösung. Das Eluat wurde im Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt, in wenig 0,2 n Natriumcitratpuffer, pH 2,2 , gelöst und zur präparativen Säulenchromatographie aufgetragen. Die Ausmaße der mit Aminex Q-150 S gefüllten Präparativsäule betrugen 2 x 150 cm.

Zur Trennung wurde wieder der von Spackman und Mitarbeitern (16) angegebene pH des zweiten Natriumcitratpuffers von 4,25 auf 3,65 reduziert. Die Säulentemperatur betrug bis zur Elution von Cystin 36°C; danach wurde sie auf 53°C erhöht. Das Eluat wurde fraktioniert gesammelt (pro Fraktion 3 ml). 10 % jeder Fraktion wurden für die Reaktion mit Ninhydrin verwendet.

Die Fraktion, in der Cystathionin vermutet wurde, wurde nach der oben beschriebenen Methode von Carsten entsalzt. Anschließend wurde mit der Hälfte der Fraktion die quantitative Bestimmung des Cystathionins nach der in Punkt 2 beschriebenen Methode durchgeführt.

4. Identifizierung der isolierten Substanz

Mit der zweiten Hälfte der Fraktion und einer Cystathionin-Testsubstanz wurde die Desulfurierung mit dem Raney-Nickel Katalysator nach Ohmori et al. (13) durchgeführt: Mit dem Raney-Nickel Katalysator läßt sich aus Thioäther der Schwefel entfernen. Es werden dabei die an die S-Gruppen gebundenen Reste freigesetzt. Im Falle des Cystathionins werden Alanin und α -Amino-n-buttersäure frei. Die nach der Desulfurierung aus der Cystathionin-Testsubstanz und der isolierten Fraktion erhaltenen

schwefelfreien Spaltprodukte wurden säulenchromatographisch identifiziert, wobei festgestellt wurde, daß Alanin und α -Amino-n-buttersäure in äquimolaren Mengen vorlagen.

5. Bestimmung der Kreatininkonzentration im Urin

Die Kreatininkonzentration in den Patientenurinen wurde nach der Methode von Jaffé bestimmt.

6. Statistische Berechnungen

Statistische Berechnungen wurden mit dem U-Test von Wilcoxon, modifiziert von Mann und Whitney für den Vergleich zweier unabhängiger Stichproben durchgeführt.

IV E R G E B N I S S E

1. Lebererkrankungen

Tab.8 und Abb.2 zeigen die renale Ausscheidung von Cystathionin bei Kindern mit Lebererkrankungen, Tab.8 außerdem die Methionin- und Cystinwerte dieser Patienten.

1.1. Hepatitis

Im Urin der fünf Hepatitiskinder wurde mit Werten von 0-11 nmol/min/1,73 m² (Median 1,5) bzw. von 0-107 µmol/g Kreatinin (Median 18) eine normale Cystathioninausscheidung gemessen.

Die renale Methioninausscheidung lag mit 0-14 nmol/min/1,73 m² (Median 0) bzw. 0-131 µmol/g Kreatinin (Median 0) im Normbereich; ebenso die Cystinausscheidung mit Werten von 0-102 nmol/min/1,73 m² (Median 3) bzw. von 0-337 µmol/g Kreatinin (Median 1).

1.2. Cytomegalie

Bei dem Säugling S.W. wurde eine deutlich erhöhte Cystathioninausscheidung von 136 nmol/min/1,73 m² gemessen. Die Methionin- und Cystinausscheidung lagen im Normbereich. Dieser Patient fiel durch eine Hyperbilirubinämie (vor allem direkten Bilirubins) auf.

Die Cystathionin- und Cystinausscheidung des anderen Säuglings mit Cytomegalie (S.G.) waren nicht erhöht. Auffällig war bei diesem Patienten die Erhöhung der auf

Kreatinin bezogenen Methioninkonzentration auf 805 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin. Das Kind hatte jedoch eine relativ niedrige Kreatininkonzentration von 19,01 mg/dl.

1.3. Gallengangsatresie

Der Säugling mit extrahepatischer Gallengangsatresie zeigte mit 42 nmol/min/1,73 m² bzw. 493 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin eine mäßige bis deutliche Erhöhung der Cystathioninausscheidung. Die Methionin- und Cystinwerte lagen im Normbereich.

Bei dem Säugling mit intrahepatischer Gallengangsatresie wurde eine deutliche Erhöhung der Cystathioninausscheidung von 221 nmol/min/1,73 m² gemessen. Der Methioninwert war mit 111 nmol/min/1,73 m² ebenfalls erhöht. Die Cystinausscheidung lag im Normbereich.

1.4. Hepatopathie unbekannter Genese

Bei den beiden Kindern mit einer Hepatopathie unbekannter Genese wurde eine normale Cystathionin-, Methionin- und Cystinausscheidung gefunden.

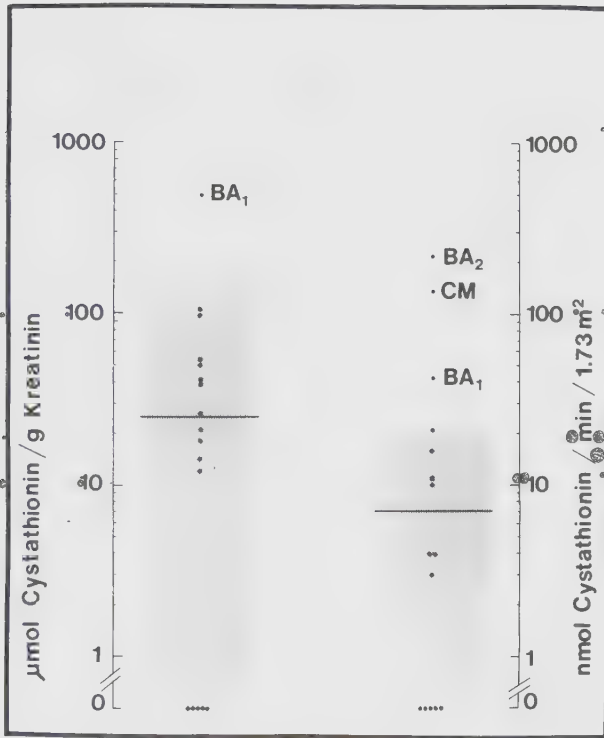


Abb.2. Renale Cystathioninausscheidung von Kindern mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Lebererkrankungen, links auf die Kreatininkonzentration, rechts auf die Körperoberfläche bezogen.

BA=Gallengangsatresie*, CM=Cytomegalie

*=die Zahlen hinter den Buchstaben stehen für bestimmte Patienten, die in den entsprechenden Tabellen beschrieben wurden.

Die schraffierte Fläche und die horizontale Linie zeigen den Bereich und den Median der renalen Cystathioninausscheidung bei gesunden Kindern (5)

Tabelle 8. Renale Ausscheidung von Methionin (Met), Cystathionin (Ct), Cystin (Cys) und Kreatinin bei Kindern mit Lebererkrankungen

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Met (nmol/min/ 1,73 m ²)	Ct (nmol/min/ 1,73 m ²)	Cys	Met (µmol/ g Kreatinin)	Ct	Cys	Kreatinin (mg/dl)
H.S.	Akute Hepatitis	13	14	11	6	24	18	11	111,17
M.M.	Akute Hepatitis	6	-	-	-	-	-	-	28,93
H.B.	Akute Hepatitis	14	-	3	102	7	21	337	27,92
A.K.	Akute Hepatitis	7	-	-	-	131	107	113	16,76
C.B.	Chron. aggressive Hepatitis	8	-	-	-	-	-	-	16,65
S.G.	Cytomegalie	9/12	36	4	26	805	99	573	19,01
S.W.	Cytomegalie	3/12	56	136	288	-	-	-	-

R.P.	Extrahepatische Gallengangsatresie	1/12	3	42	83	41	493	966	4,86
T.S.	Intrahepat. Gallengangsatresie	3/12	111	221	270				
C.R.	Hepatopathie unklarer Genese	9	23	16	188	75	53	612	28,11
A.B.	Hepatopathie unklarer Genese	5/12				88	39	399	10,27

Normbereich (5) 0-81 0-21 0-336 0-418 0-146 0-2684

2. Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Tab.9 und Abb.2 zeigen die renale Cystathioninausscheidung bei Kindern mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen; in Tab.9 sind außerdem die Methionin- und Cystinausscheidung dieser Patienten aufgeführt.

2.1. Glykogenose

Bei den drei Kindern mit Glykogenose wurde eine normale Cystathioninausscheidung von $4-21 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ bzw. $12-51 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin gemessen.

Die Methioninwerte lagen mit $0-34 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ bzw. $0-95 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin, die Cystinwerte mit $75-268 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ bzw. $202-657 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin im Normbereich.

2.2. Galaktosämie

Die Cystathionin-, Methionin- und Cystinausscheidung des Kindes mit Galaktosämie waren nicht erhöht.

2.3. Hereditäre Fruktoseintoleranz

Bei den beiden Kindern mit Fruktoseintoleranz war keine Cystathioninausscheidung nachweisbar. Die Methionin- und Cystinwerte lagen im Normbereich.

2.4. Zystinose

Im Urin des Kindes mit Zystinose konnte kein Cystathionin nachgewiesen werden. Der auf Kreatinin bezogene Methioninwert war mit $454 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin gering erhöht. Die Cystinausscheidung zeigte eine starke Erhöhung auf $555 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ bzw. $5575 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin.

Tabelle 9. Renale Ausscheidung von Methionin (Met), Cystathionin (Ct), Cystin (Cys) und Kreatinin bei Kindern mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Met (nmol/min/ 1,73m ²)	Ct (μmol/ g Kreatinin)	Cys	Met (μmol/ g Kreatinin)	Ct	Cys	Kreatinin (mg/dl)
J.B.	Glykogenose Typ I	6	-	21	268	-	51	657	15,68
J.G.	Glykogenose Typ I	7	15	10	73	24	26	202	41,62
P.K.	Glykogenose Typ VI	11	34	4	75	95	12	211	40,84
K.K.	Galaktosämie	3				43	14	978	27,70
A.T.	Fructose- intoleranz	4	17	-	50	119	-	344	7,57
P.T.	Fructose- intoleranz	6	8	-	66	31	-	243	25,94
J.H.	Zystinose	5	45	-	454	555	-	5575	8,11
Normbereich (5)									
			0-81	0-21	0-336	0-418	0-146	0-2684	

3. Mukoviszidose und Zoeliakie

Tab.10 und Tab.11, sowie Abb. 3 zeigen die renale Cystathioninausscheidung bei Kindern mit Mukoviszidose und Zoeliakie; aus Tab.10 und Tab. 11 sind außerdem die Methionin- und Cystinwerte dieser Patienten ersichtlich.

3.1. Mukoviszidose

Bei den neun Mukoviszidosekindern wurde eine Cystathioninausscheidung im Bereich von $1-44 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ (Median 4) bzw. $1-41 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin (Median 7) gemessen. Wie aus Tab.10 ersichtlich ist, zeigten die Kinder C.S., T.W. und S.G. mit 23, 34 und $44 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ eine geringe bis mäßige Erhöhung der Cystathioninausscheidung, während die auf Kreatinin bezogenen Cystathioninkonzentrationen im Normbereich lagen. Die auf die Körperoberfläche bezogene Cystathioninausscheidung der anderen sechs Kinder lag im Normbereich. Bei acht der neun Mukoviszidosekinder wurde eine normale Methioninausscheidung von $1-46 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ (Median 14,5) bzw. $2-105 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin (Median 33) gemessen. Bei dem Kind S.G. war eine Erhöhung des auf die Körperoberfläche bezogenen Methioninwertes auf $117 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ nachweisbar.

Die Cystinausscheidung dieser Kinder war mit $0-263 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ (Median 35) bzw. $0-501 \text{ } \mu\text{mol/g}$ Kreatinin (Median 69) im Normbereich.

3.2. Zoeliakie

Die Cystathioninausscheidung der sechs Kinder mit Zoeliakie lag mit $7-13 \text{ nmol/min/1,73m}^2$ (Median 8) bzw.

8-105 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin (Median 27) im Normbereich.

Bei allen Kindern wurde auch eine normale Methioninausscheidung von 17-39 nmol/min/1,73m^2 (Median 31) bzw. von 18-138 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin (Median 75,5) gefunden.

Die Cystinausscheidung lag in einem Bereich von 4-122 nmol/min/1,73m^2 (Median 42) bzw. 8-4314 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin (Median 175). Nur das Kind A.O. zeigte eine Erhöhung der Cystinkonzentration auf 4314 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin.

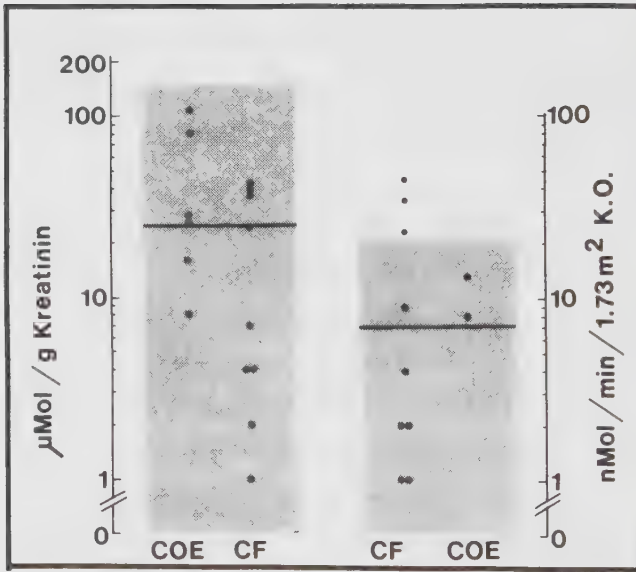


Abb.3. Renale Cystathioninausscheidung von Kindern mit Zöliakie (COE) und Mukoviszidose (CF), links auf die Kreatininkonzentration, rechts auf die Körperoberfläche bezogen. Die schraffierte Fläche und die horizontale Linie zeigen den Bereich und den Median der renalen Cystathioninausscheidung bei gesunden Kindern (5)

Tabelle 10. Renale Ausscheidung von Methionin (Met), Cystathionin (Ct), Cystin (Cys) und Kreatinin bei Kindern mit Mukoviszidose

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Met (nmol/min/ 1,73m ²)	Ct (nmol/min/ 1,73m ²)	Cys	Met (μmol/ g Kreatinin)	Ct	Cys	Kreatinin (mg/dl)
C.S.	Mukoviszidose	12	17	23	9	27	37	15	143,09
C.S.	Mukoviszidose	5	46	1	263	88	1	501	92,82
W.W.	Mukoviszidose	19	11	2	37	24	4	79	137,48
C.B.	Mukoviszidose	3	15	2	-	33	4	-	54,14
B.S.	Mukoviszidose	3	20	9	82	50	24	207	45,86
M.S.	Mukoviszidose	9	14	1	35	36	2	87	86,19
S.G.	Mukoviszidose	7	117	44	77	105	39	69	91,16
T.W.	Mukoviszidose	7	8	34	10	10	41	12	68,51
R.M.	Mukoviszidose	12	1	4	14	2	7	27	55,13
Normbereich (5)									
			0-81	0-21	0-336	0-418	0-146	0-2684	

Tabelle 11. Renale Ausscheidung von Methionin (Met), Cystathionin (Ct), Cystin (Cys) und Kreatinin bei Kindern mit Zoeliakie

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Met	Ct (nmol/min/ 1,73m ²)	Cys	Met	Ct (µmol/ g Kreatinin)	Cys	Kreatinin (mg/dl)
L.H.	Zoeliakie	6				18	8	42	49,76
C.S.	Zoeliakie	11	39	13	42	85	28	90	85,95
C.R.	Zoeliakie	13	31	8	4	60	16	8	113,71
A.P.	Zoeliakie	2				109	105	260	28,43
K.P.	Zoeliakie	2	17	7	122	66	26	467	46,70
A.O.	Zoeliakie	1				138	79	4314	5,08

Normbereich (5) 0-81 0-21 0-336 0-418 0-146 0-2684

4. Neoplasmen

4.1. Solide Tumoren (außer Neuroblastomen)

Aus Tab.12 und Abb.4 ist ersichtlich, daß fünf der sieben Tumorpatienten eine normale Cystathioninausscheidung hatten. Es handelte sich hierbei um die Kinder mit Medulloblastom, Spongioblastom, Kraniopharyngeom, Wilms-tumor und Ewing-Sarkom.

Bei den Patienten mit Morbus Hodgkin und Rhabdomyosarkom hingegen war eine geringe Erhöhung der Cystathioninausscheidung auf 37 bzw. 27 nmol/min/1,73m² nachweisbar. Die Methionin- und Cystinwerte aller sieben Kinder lagen im Normbereich.

4.2. Leukämie

Wie Tab.13 und Abb.4 zeigen, lag die renale Cystathioninausscheidung der Kinder mit Leukämien in einem Bereich von 5-40 nmol/min/1,73m² (Median 6) bzw. von 11-168 µmol/g Kreatinin (Median 18,5). Das Kind H.T. zeigte mit 40 nmol/min/1,73m² bzw. 168 µmol/g Kreatinin eine geringe Erhöhung der Cystathioninausscheidung, während die Werte der anderen Kinder im Normbereich waren.

Bei diesen Kindern wurde eine ebenfalls im Normbereich liegende Methionin- und Cystinausscheidung gefunden.

Die Methioninausscheidung lag in einem Bereich von 6-62 nmol/min/1,73m² (Median 11) bzw. 12-260 µmol/g Kreatinin (Median 46,5), diejenige von Cystin in einem Bereich von 0-102 nmol/min/1,73m² (Median 41) bzw. 0-309 µmol/g Kreatinin (Median 107,5).

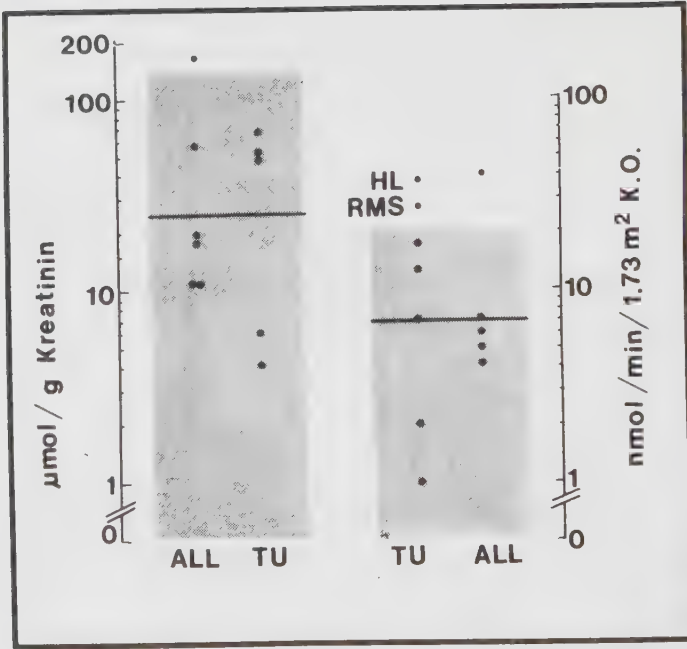


Abb.4. Renale Cystathioninausscheidung bei Kindern mit Leukämien (ALL) und soliden Tumoren (TU), links auf die Kreatininkonzentration, rechts auf die Körperoberfläche bezogen. HL=Morbus Hodgkin, RMS=Rhabdomyosarkom.

Die schraffierte Fläche und die horizontale Linie zeigen den Bereich und den Median bei gesunden Kindern (5)

Tabelle 12. Renale Ausscheidung von Methionin (Met), Cystathionin (Ct), Cystin (Cys) und Kreatinin bei Kindern mit soliden Tumoren

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Met (nmol/min/ 1,73m ²)	Ct (μmol/ g Kreatinin)	Cys	Kreatinin (mg/dl)
U.W.	Medulloblastom	10	11	1	19	23,81
R.W.	Spongioblastom	12	37	13	16	50,95
R.S.	Kraniopharyngeom	10	18	2	7	62,38
B.M.	Wilmstumor	6	48	18	32	39,05
F.C.	Ewing-Sarkom	12	17	7	8	8,09
A.L.	Morbus Hodgkin	14	30	37	47	
R.Z.	Rhabdomyosarkom	4	56	27	126	

Normbereich (5) 0-81 0-21 0-336 0-418 0-146 0-2684

Tabelle 13. Renale Ausscheidung von Methionin (Met), Cystathionin (Ct), Cystein (Cys) und Kreatinin bei Kindern mit Leukämien

Patient	Diagnose	Alter (Jahre)	Met (nmol/min/ 1,73m ²)	Ct (nmol/min/ 1,73m ²)	Cys	Met	Ct (μmol/ g Kreatinin)	Cys	Kreatinin (mg/dl)
C.S.	Leukämie	14	6	5	41	12	11	85	56,19
T.F.	Leukämie	7	21	6	79	60	18	222	33,33
A.R.	Leukämie	9	11	4	102	33	11	309	54,76
H.T.	Leukämie	3	62	40	30	260	168	126	35,71
H.S.	Leukämie	2				144	58	89	132,86
P.S.	Leukämie	6	9	7	-	24	19	-	36,76

Normbereich (5)

0-81 0-21 0-336 0-418 0-146 0-2684

4.3. Neuroblastom

Die Cystathioninausscheidung dieser elf Kinder ist aus Tab.14 und Abb.5 ersichtlich.

Nur von drei Kindern konnten sowohl prä-als auch postoperative Werte erhalten werden.

Die präoperative Cystathioninausscheidung lag in einem Bereich von 0-768 nmol/min/1,73m² (Median 112,5) bzw. 0-407 µmol/g Kreatinin (Median 107). Bei der statistischen Berechnung konnte zwischen den präoperativen Werten der Neuroblastomkinder und den Normalwerten (5) ein Unterschied mit einer Signifikanz von $\alpha < 0,001$ festgestellt werden.

Das Kind T.S. zeigte als einziges der Neuroblastomkinder sowohl prä-als auch postoperativ keine Cystathioninausscheidung. Im Urin des Kindes M.A. war nach der operativen Entfernung des Tumors kein Cystathionin mehr nachweisbar. Bei dem Kind L.S. fiel die erhöhte Cystathioninausscheidung in die Zeit, in der das zweite Rezidiv festgestellt wurde. Das Kind A.S., das über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde, zeigte präoperativ mit 74 µmol/g Kreatinin eine im oberen Normbereich liegende Cystathioninkonzentration im Urin, die nach der Operation auf Null abfiel (siehe ----- in Abb.5). Zwei Jahre nach der operativen Behandlung konnte ein erneuter Anstieg der Cystathioninausscheidung auf 100 nmol/min/1,73m² gemessen werden. Weitere Anhaltspunkte für ein Rezidiv bestanden nicht, weswegen auch keine Behandlung eingeleitet wurde. Nach weiteren drei Monaten wurde wieder ein Abfall der

Cystathioninkonzentration auf 15 $\mu\text{mol/g}$ Kreatinin registriert.

Von den Kindern B.A., P.B., D.B., B.G., M.O. und U.M. wurden nur präoperative Werte bestimmt; diese lagen jedoch alle weit über dem Normbereich.

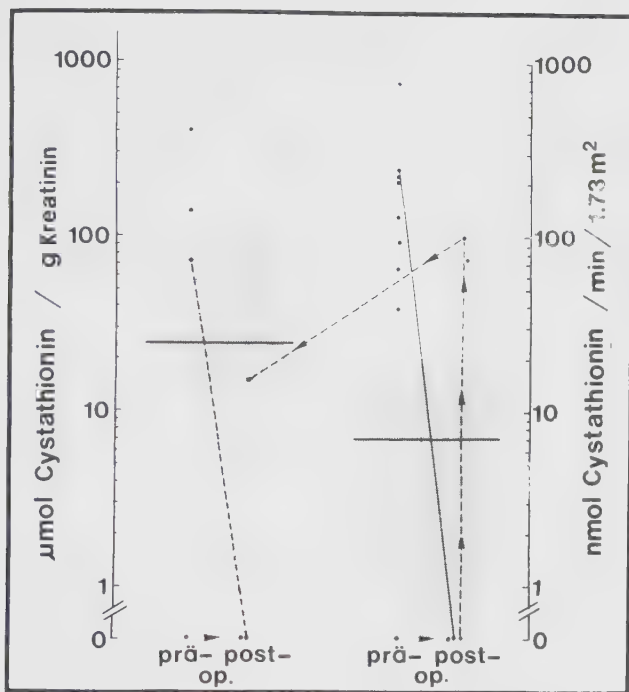


Abb.5. Renale Cystathioninausscheidung bei Kindern mit Neuroblastomen, links auf die Kreatininkonzentration, rechts auf die Körperoberfläche bezogen. Prä- und post-op.=prä- und postoperative Werte. Die schraffierte Fläche und die horizontale Linie zeigen den Bereich und den Median der renalen Cystathioninausscheidung bei gesunden Kindern (5)

Tabelle 14. Renale Ausscheidung von Cystathionin bei Kindern mit Neuroblastomen

Patient		Alter (Jahre)	Cystathionin (nmol/min/ 1,73m ²)	Cystathionin (µmol/ g Kreatinin)
M.A.	prae-op.	1	247	
	post-op.		-	
B.A.	prae-op.	4	66	
T.M.	prae-op.	1	38	140
L.S.	post-op.	16	75	
	Rezidiv			
B.G.	prae-op.	2	212	
A.S.	prae-op.	7		74
4/12 Jahre post-op.			-	-
2 Jahre post-op.			100	
2 4/12 Jahre				15
post-op				
T.S.	prae-op.	6/12	-	-
	post-op.		-	-
M.U.	prae-op.	2	131	
P.B.	prae-op.	13	768	407
D.B.	prae-op.	2	94	
M.O.	prae-op.	4	218	
Normbereich (5)			0-21	0-146

5. Beziehung zwischen der renalen Ausscheidung von Methionin, Cystathionin und Cystin

Bei den Kindern mit normaler Cystathioninausscheidung wurde versucht eine Korrelation zwischen den Aminosäurewerten im Urin über die Berechnung des Koeffizienten einer linearen Regressionsgleichung $y = A + Bx$ nach der Methode der kleinsten Quadrate herzustellen. Die Berechnung ergab für die Beziehung zwischen Cystathionin und Methionin einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,47$, zwischen Cystathionin und Cystin einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,34$, zwischen Methionin und Cystin einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,56$. Es konnte also bei diesen Kindern keine Korrelation zwischen den renalen Ausscheidungen der drei Aminosäuren hergestellt werden.

Wie Abb.6 zeigt, konnte auch bei den neun Patienten mit erhöhter Cystathioninausscheidung keine Korrelation zwischen den Konzentrationen der drei Aminosäuren im Urin hergestellt werden.

Eines der beiden Kinder mit sekundärer Cystathioninurie hatte eine erhöhte, das andere eine im oberen Normbereich liegende Methioninausscheidung. Die Cystinausscheidung lag bei beiden Kindern ebenfalls im oberen Normbereich.

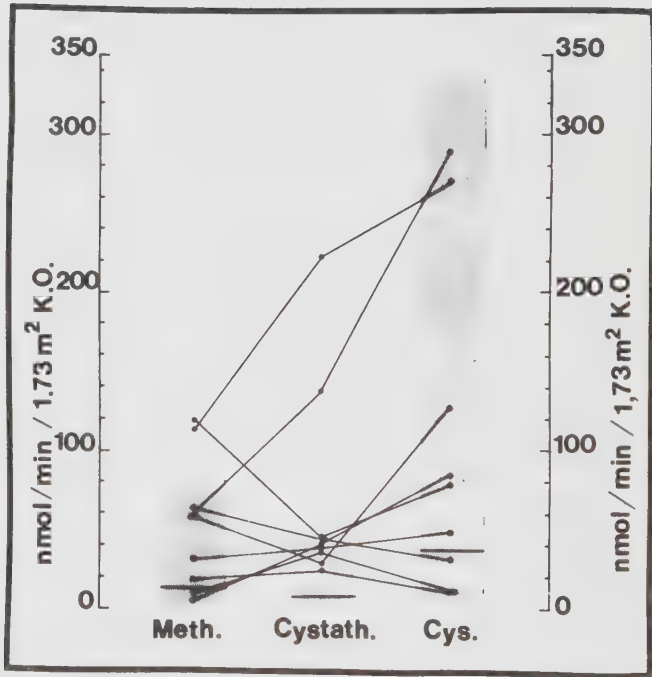


Abb.6. Beziehung zwischen der renalen Ausscheidung von Methionin (Meth), Cystathionin (Cystath) und Cystin (Cys) bei Kindern, deren Cystathioninausscheidung erhöht ist.

Die schraffierten Flächen und die horizontalen Linien zeigen den Bereich und den Median der renalen Methionin-, Cystathionin- und Cystinausscheidung bei gesunden Kindern (5)

6. Synopsis

Wie die Synopsis der renalen Cystathioninausscheidung aller Kinder mit Lebererkrankungen, angeborenen Stoffwechselerkrankungen, Mukoviszidose, Zöliakie und Neoplasmen außer Neuroblastomen auf Abb.7 zeigt, war bei zwei der 46 Kinder eine starke Erhöhung der Cystathioninausscheidung von 136 bzw. 221 nmol/min/1,73m² nachweisbar.

Sieben weitere Kinder, drei Patienten mit Neoplasmen, drei Kinder mit Mukoviszidose und der Säugling mit extrahepatischer Gallengangsatresie zeigten eine im Bereich von 23-44 nmol/min/1,73m² bzw. von 37-493µmol/g Kreatinin liegende, gering bis mäßig erhöhte Cystathioninausscheidung.

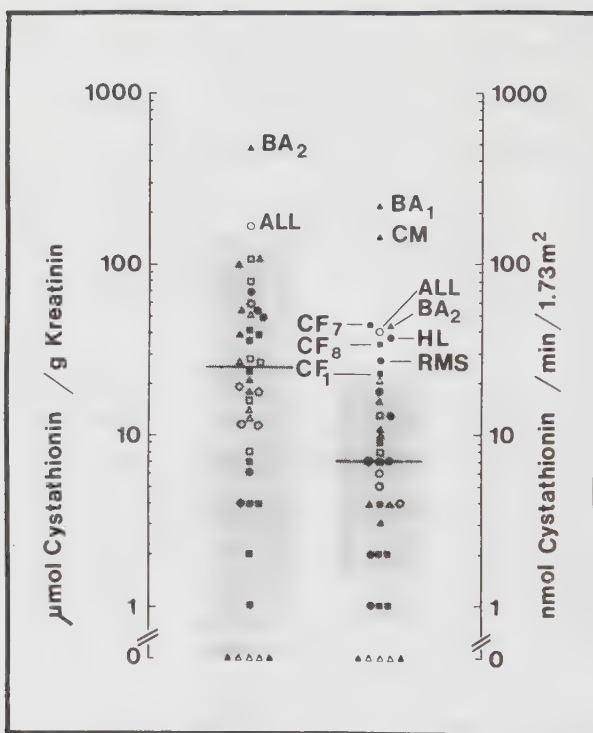


Abb.7. Synopsis der renalen Cystathioninausscheidung bei Kindern mit soliden Tumoren (●), Leukämien (○), Lebererkrankungen (▲), angeborenen Stoffwechselerkrankungen (△), Mukoviszidose (■) und Zöliakie (◊), links auf die Kreatininkonzentration, rechts auf die Körperoberfläche bezogen. BA=Gallengangsatresie*, CM=Cytomegalie, CF=Mukoviszidose*, ALL=akute lymphatische Leukämie*, HL=Morbus Hodgkin, RMS=Rhabdomyosarkom.

*=die Zahlen hinter den Buchstaben stehen für bestimmte Patienten, die in den vorangegangenen Tabellen beschrieben wurden. Die schraffierte Fläche und die horizontale Linie zeigen den Bereich und den Median der renalen Cystathioninausscheidung bei gesunden Kindern (5)

V. D I S K U S S I O N

1. Neuroblastom

Wie Abb. 5 zeigt, konnte in Einklang mit den bisherigen Veröffentlichungen über sekundäre Cystathioninurie bei Neuroblastomen (8,9,11,15) bei acht der elf Kinder mit Neuroblastom eine deutlich erhöhte Cystathioninausscheidung gemessen werden.

Bei drei der elf Patienten mit Neuroblastom wurde eine postoperative Kontrolle der Cystathioninausscheidung durchgeführt. In Übereinstimmung mit Geiser und Efron (8) sowie Shaw et al.(15), die bei behandelten Neuroblastompatienten keine Cystathioninausscheidung mehr feststellen konnten, war bei zwei der drei Patienten nach der operativen Entfernung des Tumor kein Cystathionin im Urin mehr nachweisbar. Der dritte Patient zeigte sowohl prä- als auch postoperativ keine Cystathioninausscheidung. Der Patient A.S., der über einen längeren Zeitraum beobachtet wurde, zeigte zwei Jahre postoperativ erneut einen Anstieg der Cystathioninausscheidung, der weit über dem Normbereich lag und somit Anlaß für die Vermutung gab, daß ein Rezidiv vorliegen könnte. Für ein Rezidiv gab es jedoch keine weiteren Anhaltspunkte. In diesem Fall konnte also keine Beziehung zwischen der Cystathioninausscheidung und dem Verlauf der Krankheit hergestellt werden.

Den Zusammenhang zwischen der Metastasierung des Neuroblastoms und dem Auftreten der sekundären Cystathionin-

urie verdeutlichen folgende Ergebnisse: Bei fünf von acht Neuroblastompatienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung Metastasen nachweisbar. Bei den übrigen drei Patienten war nicht bekannt, ob eine Metastasierung vorlag, da von diesen Patienten keine klinischen Daten ermittelt werden konnten. Vier dieser fünf Kinder mit metastasierendem Neuroblastom zeigten eine Cystathioninurie, während bei zwei der drei Kinder ohne Metastasen normale Cystathioninwerte im Urin gemessen wurden.

Bei vier von fünf Patienten mit erhöhter Katecholaminausscheidung im Urin konnte ebenfalls eine Cystathioninurie festgestellt werden. Zwei der drei Patienten, die eine normale Katecholaminausscheidung im Urin zeigten, hatten normale Cystathioninwerte.

Daraus läßt sich ein Zusammenhang zwischen der Metastasierung des Tumors, bzw. der erhöhten renalen Ausscheidung von Katecholaminen und dem Auftreten der Cystathioninurie ableiten. Diese Feststellung steht in Widerspruch zu den Untersuchungen von Geiser und Efron (8) sowie Shaw et al.(15), die weder eine Beziehung der Cystathioninurie zum Ausmaß der Metastasierung noch zur Erhöhung der Katecholamine im Urin herstellen konnten. Bei acht der elf Neuroblastomkinder konnte geprüft werden, ob eine Veränderung der Leber vorlag: vier der acht Kinder zeigten eine Hepatomegalie, zwei davon auch eine Aktivitätserhöhung der Transaminasen. Im Urin von zwei der vier Kinder mit Hepatomegalie wurden deutlich erhöhte Cystathioninwerte, bei einem Kind nur gering erhöhte

Cystathioninwerte und bei einem Kind kein Cystathionin im Urin gemessen. Drei der vier Kinder, bei denen keine Vergrößerung der Leber nachweisbar war, zeigten eine Cystathioninurie. Wie aus der Arbeit von Geiser und Efron (8) zu erwarten war, läßt sich kein Zusammenhang zwischen der Cystathioninausscheidung und der Leberschädigung bei Neuroblastompatienten herstellen. Damit wird die Vermutung, daß die sekundäre Cystathioninurie bei Neuroblastomen eine Folge der zugrundeliegenden Leberschädigung sein könnte, in Frage gestellt.

2. Andere solide Tumoren und Leukämien

Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, zeigten drei der 13 Kinder mit anderen Neoplasmen als Neuroblastom eine geringe bis mäßige Erhöhung der Cystathioninausscheidung. Da in den bisherigen Veröffentlichungen über sekundäre Cystathioninurien (6,8-12,14,15,17,18,20) Cystathioninwerte angegeben wurden, die in einem weit höheren Bereich liegen als diejenigen der hier beschriebenen Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie, Morbus Hodgkin und Rhabdomyosarkom, kann man in diesen Fällen nicht von einer sekundären Cystathioninurie sprechen. In Übereinstimmung mit Geiser und Efron (8) konnte also festgestellt werden, daß eine sekundäre Cystathioninurie häufig bei Neuroblastompatienten, nicht jedoch bei Patienten mit anderen Tumoren auftritt.

Allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß alle Leukämiekinder und drei der anderen Tumorpatienten zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung schon unter Behand-

lung standen. Bei zwei der Leukämiekinder befand sich die Krankheit zur Zeit der Urinuntersuchung bereits in Remission.

Eine mögliche Ursache für die geringe Erhöhung der Cystathioninausscheidung könnte in der zystostatischen Therapie liegen, da die Zystostatika, mit denen zwei dieser drei Kinder behandelt wurden, hepatotoxisch wirken können und somit eine Störung des Methioninstoffwechsels verursachen könnten.

Eine Korrelation zwischen der Cystathioninausscheidung und einer Leberschädigung war auch bei diesen Tumoren nicht zu erkennen: Vier der sechs Leukämiekinder zeigten eine Hepatomegalie, jedoch nur eines hatte eine mäßig erhöhte Cystathioninausscheidung. Bei einem der Kinder mit anderen Tumoren konnte eine Leberschädigung, jedoch keine Erhöhung des Cystathionins im Urin nachgewiesen werden, während die Leberenzymwerte der Patienten mit einer geringen bis mäßigen Erhöhung der renalen Cystathioninausscheidung unauffällig waren.

3. Mukoviszidose und Zoeliakie

Aus Abb. 3 ist ersichtlich, daß drei der neun Kinder mit Mukoviszidose eine geringe bis mäßige Erhöhung der Cystathioninwerte, bezogen auf die Körperoberfläche, zeigten, während die Cystathioninausscheidung der anderen Mukoviszidosekinder im Normbereich lag. Verglichen mit den bisherigen Veröffentlichungen über sekundäre Cystathioninurie lagen die Cystathioninwerte dieser drei Mukoviszidosekinder weit unter dem in der Literatur

angegebenen Bereich für die sekundäre Cystathioninurie. Die relativ hohe Kreatininkonzentration im Urin könnte der Grund dafür sein, daß die auf Kreatinin bezogenen Cystathioninwerte der drei Kinder im Normbereich lagen. Die geringe bis mäßige Erhöhung der Cystathioninausscheidung der drei Kinder könnte eine Folge der eiweißreichen Diät sein, die die Mukoviszidosekinder erhielten. Eines dieser drei Kinder (S.G.) zeigte neben einer erhöhten Cystathioninausscheidung auch eine Erhöhung der Methioninausscheidung, welche ebenfalls im Zusammenhang mit der eiweißreichen Diät gesehen werden kann und eventuell die Ursache für die Erhöhung des Cystathioninwertes darstellt.

Da nur bei einem der neun Kinder eine Leberschädigung nachgewiesen werden konnte, läßt sich keine sichere Aussage über die Beziehung einer sekundären Leberschädigung bei der Mukoviszidose zu einer eventuell auftretenden Cystathioninurie treffen.

Interessant ist jedoch, daß die drei Kinder mit einer mäßigen Erhöhung der Cystathioninausscheidung keinen Leberschaden hatten und daß bei dem Kind mit Fettleber und Fibrose der Cystathioninwert im unteren Normbereich lag.

Wie Abb. 3 zeigt, konnte bei den sechs Zoeliakiekindern ebenfalls eine normale Cystathioninausscheidung nachgewiesen werden.

Auch hier läßt sich keine sichere Aussage über die Beziehung zwischen einer sekundären Leberschädigung und der Cystathioninausscheidung treffen, da nur bei einem der sechs

Kinder eine Aktivitätserhöhung der SGOT nachweisbar war, ansonsten aber kein Hinweis für eine Leberschädigung vorlag.

Vier der sechs Kinder standen zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung unter gliadinfreier Diät, wodurch eine Malabsorption und ein damit verbundener Vitamin B₆-Mangel, der eine Cystathioninurie verursachen könnte, nicht mehr anzunehmen war.

4. Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Wie Tab. 7 und Abb. 2 zeigen, lag die Cystathioninausscheidung bei allen sieben Kindern mit angeborenen Stoffwechselerkrankungen im Normbereich. Da bei allen Kindern eine Leberschädigung nachgewiesen werden konnte, wurde die Vermutung, daß bei angeborenen Stoffwechselerkrankungen mit sekundärer Leberschädigung eine erhöhte Cystathioninausscheidung auftreten würde, nicht bestätigt. Eine bei der Leberschädigung zu vermutende Störung des Methioninstoffwechsels mit Erhöhung der renalen Methioninausscheidung (15) konnte ebenfalls nicht festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den Berichten von Shaw et al. (15) und Liebermann et al. (12) fand sich bei keinem der drei Kinder mit Glykogenose eine Erhöhung der renalen Cystathioninausscheidung.

Die normalen Cystathioninwerte der Kinder mit Galaktosämie und Fruktoseintoleranz könnten nach früheren Untersuchungen (12) eine Folge der diätetischen Behandlung dieser Kinder, die längere Zeit vor der Urinuntersuchung

begonnen wurde, sein.

Bei dem Kind mit Zystinose wäre eine im Rahmen einer generalisierten Hyperaminoazidurie auftretende Erhöhung der Methionin- und eventuell auch der Cystathioninausscheidung zu erwarten gewesen; stattdessen fand sich nur eine Erhöhung der Cystinausscheidung. Dies ist ein - im Gegensatz zur Cystinurie - für eine Cystinose ungewöhnlicher Befund. Die auf Kreatinin bezogene stark erhöhte Cystinausscheidung hat ihre Ursache zwar zum Teil in der niedrigen Kreatininkonzentration, aber auch die auf die Körperoberfläche bezogene Cystinausscheidung ist deutlich erhöht.

Die Annahme, daß eine Nierenschädigung als Ursache für die sekundäre Cystathioninurie in Betracht kommen könnte (19), wurde durch die fehlende Cystathioninausscheidung bei diesem Patienten nicht bestätigt.

5. Lebererkrankungen

Aus Tab. 6 und Abb. 2 ist ersichtlich, daß nur bei zwei der elf Patienten mit Lebererkrankungen eine deutlich erhöhte Cystathioninausscheidung nachweisbar war, die in der in der Literatur für die sekundäre Cystathioninurie angegebenen Größenordnung lag. Einer der beiden Säuglinge hatte eine intrahepatische Gallengangsatresie mit Leberzirrhose. Die Cystathioninausscheidung war mit $221 \text{ nmol/min/1,73 m}^2$ noch höher als bei dem von Endres et al. (4) untersuchten Säugling mit extrahepatischer Gallengangsatresie, dessen Cystathioninausscheidung bei $167 \text{ nmol/min/1,73 m}^2$ lag. Die Erhöhung der Methioninausscheidung

dieses Säuglings ist möglicherweise auf eine mangelnde Metabolisierung von Methionin durch eine Störung des Methioninstoffwechsels im Bereich der Cystathionase zurückzuführen (15). Andererseits könnte jedoch auch eine aus anderen Gründen erfolgte Methioninakkumulation über eine vermehrte Stimulation der Cystathionin- Synthetase zu einem vermehrten Aufbau von Cystathionin führen und damit für die erhöhte Cystathioninausscheidung verantwortlich sein.

Das Kind mit extrahepatischer Gallengangsatresie zeigte eine mäßige Erhöhung der renalen Cystathioninausscheidung. Die auf Kreatinin bezogene Cystathioninkonzentration war mit $493 \mu\text{mol/g}$ Kreatinin deutlich erhöht, was jedoch auf die extrem geringe Kreatininkonzentration im Urin zurückzuführen ist.

Aus den bisherigen Untersuchungen über die renale Cystathioninausscheidung bei Gallengangsatresie läßt sich mit Vorbehalt folgern, daß die sekundäre Cystathioninurie ein konstanter Befund bei Kindern mit kongenitaler Gallengangsatresie ist. Ob hier als mögliche Ursache die Leberzellschädigung, ein im Rahmen einer Malabsorption auftretender Vitamin B₆-Mangel oder die Blockierung einer möglichen fäkalen Ausscheidung von Cystathionin in Betracht kommt, müßte noch geklärt werden.

Der zweite Patient mit einer deutlich erhöhten Cystathioninausscheidung von $136 \text{ nmol/min/1,73 m}^2$ war einer der Säuglinge mit Cytomegalie, der im Unterschied zu dem anderen Säugling mit Cytomegalie eine starke Hyperbilirubinämie (vorwiegend direkten Bilirubins) hatte. Es ist also

denkbar, daß diese Cystathioninurie durch eine Gallengangshypoplasie bedingt war, daß also hier ein ähnlicher Mechanismus wie bei der kongenitalen Gallengangsatriesie zur vermehrten Ausscheidung von Cystathionin führt.

Vielleicht ist eine mangelnde Resorption von Pyridoxin durch einen intestinalen Mangel an Gallenflüssigkeit die gemeinsame Ursache.

Bei dem anderen Säugling mit Cytomegalie konnte keine Erhöhung des Cystathionins im Urin nachgewiesen werden. Da nur eines der beiden Cytomegaliekinder eine Erhöhung der renalen Cystathioninausscheidung zeigte, kann keine sichere Aussage über das Auftreten der sekundären Cystathioninurie bei Cytomegalie getroffen werden.

Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (12,17) konnte in dieser Studie bei keinem der fünf Hepatitiskinder eine Erhöhung der renalen Cystathioninausscheidung gemessen werden, obwohl vier der fünf Kinder zur Zeit der Urinuntersuchung noch eine Hepatomegalie und eine Aktivitätserhöhung der Serumtransaminasen (Tab.1) zeigten.

6. Beziehung zwischen der renalen Ausscheidung von Methionin, Cystathionin und Cystin

Der Abbau von Methionin über Cystathionin zu Cystin läßt folgenden Zusammenhang zwischen den renalen Ausscheidungen dieser drei Aminosäuren denkbar erscheinen: Eine Vermehrung von Methionin im Blut und in der Leberzelle führt über die verstärkte Aktivierung der Cystathionin-Synthetase zu einem vermehrten Auftreten von Cystathionin. Auch eine verminderte Aktivität der Cystathionase würde

eine Vermehrung von Cystathionin bei gleichzeitig verminderter Produktion von Cystin bewirken.

So wäre denkbar, daß die relativ hohe Methioninausscheidung der zwei Kinder mit sekundärer Cystathioninurie durch einen relativ hohen Methioninspiegel im Blut zustandekommt; dieser wiederum könnte über die stärkere Aktivierung der Cystathionin-Synthetase zu einer vermehrten Bildung von Cystathionin führen.

Wie Abb. 6 zeigt, konnte jedoch bei den neun Patienten mit erhöhter Cystathioninausscheidung keine Korrelation zwischen den renalen Ausscheidungen der drei Aminosäuren hergestellt werden.

Auch durch die statistische Berechnung der Korrelation zwischen den renalen Ausscheidungen der drei Aminosäuren bei den Kindern mit normaler Cystathioninausscheidung wurde die Vermutung von Liebermann et al.(12) bestätigt, daß keine Korrelation zwischen den Urinwerten von Methionin, Cystathionin und Cystin besteht.

Als mögliche Ursache für die fehlende Korrelation zwischen den Urinkonzentrationen der drei Aminosäuren wäre die unterschiedliche tubuläre Rückresorption von Methionin, Cystathionin und Cystin denkbar, weswegen bei dem Vergleich der Blutspiegel dieser drei Aminosäuren mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Korrelation zu erwarten wäre.

7. Synopsis

Ein Überblick über die Cystathioninwerte aller Kinder (außer derjenigen der Neuroblastompatienten) in Abb. 7

zeigt, daß nur bei zwei der 46 Kinder eine Cystathioninurie aufgetreten ist.

Daraus läßt sich schließen, daß die sekundäre Cystathioninurie mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit bei angeborenen Stoffwechselkrankheiten, der Mukoviszidose, der Zöliakie, bei Tumoren außer Neuroblastom und bei Lebererkrankungen außer Gallengangsatresie als konstanter Befund auftritt.

Diese Ergebnisse widerlegen die Erwartung aufgrund der bisher veröffentlichten Daten (4,12,15,17), daß die sekundäre Cystathioninurie bei Patienten mit Lebererkrankungen und angeborenen Stoffwechselerkrankungen gehäuft auftreten würde.

Interessant ist noch die Tatsache, daß eine Hepatomegalie bei den Patienten mit normaler Cystathioninausscheidung in einem höheren Prozentsatz (17 von 37, entspricht 46 %) auftritt als bei den Patienten mit geringer bis mäßiger Erhöhung der Cystathioninausscheidung (2 von 7, entspricht 29 %). Ebenso tritt auch die Aktivitätserhöhung der Transaminasen bei den Patienten mit normalen Cystathioninwerten in einem höheren Prozentsatz (10 von 37, entspricht 27 %) auf als bei den Patienten mit geringer bis mäßiger Erhöhung der Cystathioninausscheidung (1 von 7, entspricht 14 %). Andererseits konnte bei den Kindern mit sekundärer Cystathioninurie ein Leberzellschaden nachgewiesen werden.

Daraus könnte man den Schluß ziehen, daß eine Hepatomegalie und die Aktivitätserhöhung der Transaminasen zwar häufige Befunde bei Patienten mit sekundärer Cystathionin-

urie sind, man jedoch nicht umgekehrt folgern kann, daß eine sekundäre Cystathioninurie gehäuft bei Krankheiten auftritt, die eine Leberschädigung zur Folge haben. Die Annahme, daß sekundäre Cystathioninurien Folge eines unspezifischen Leberzellschadens sind, kann durch diese Ergebnisse nicht gestützt werden.

V.Studnitz (17) beobachtete, daß zwei Säuglinge mit sekundärer Cystathioninurie, die vermutlich eine neonatale Hepatitis hatten, nach Gabe von Vitamin B₆ kein Cystathionin mehr ausschieden. Es stellt sich daher die Frage, ob den anderen sekundären Cystathioninurien, so auch der Cystathioninurie bei kongenitalen Gallengangs-atresien ein Vitamin B₆-Mangel zugrunde liegt.

Es wäre deswegen interessant in den nachfolgenden Arbeiten über sekundäre Cystathioninurie zu klären, welche Rolle der Vitamin B₆-Mangel in der Pathogenese der sekundären Cystathioninurie spielt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde die renale Ausscheidung von Cystathionin bei Kindern mit Neuroblastomen, anderen soliden Tumoren, Leukämien, Lebererkrankungen, angeborenen Stoffwechselkrankheiten, Mukoviszidose und Zoeliakie säulenchromatographisch bestimmt.

Bei acht der elf Kinder mit Neuroblastomen, jedoch nur bei zwei der sechsundvierzig Patienten, die an den anderen Krankheiten litten, konnte eine sekundäre Cystathioninurie nachgewiesen werden.

Einer dieser beiden Säuglinge hatte eine intrahepatische Gallengangsatresie, der andere war an einer Cytomegalie erkrankt.

Sieben weitere Kinder zeigten eine gering bis mäßig erhöhte Cystathioninausscheidung.

Aus diesen Ergebnissen wird gefolgert, daß eine sekundäre Cystathioninurie nur selten bei den hier untersuchten Krankheiten zu erwarten ist. Dies trifft jedoch nicht für Neuroblastome und Gallengangsatresien zu.

Die Kinder mit normaler Cystathioninausscheidung zeigten in einem höheren Prozentsatz eine Leberschädigung als diejenigen Kinder mit einer gering oder mäßig erhöhten Cystathioninausscheidung. Bei beiden Kindern mit sekundärer Cystathioninurie lag jedoch ein Leberschaden vor. Aus den bisherigen Veröffentlichungen und den vorliegenden Befunden wird geschlossen, daß Patienten mit sekundärer Cystathioninurie zwar häufig einen Leberschaden

haben, daß aber nicht umgekehrt die sekundäre Cystathioninurie Folge einer unspezifischen Schädigung der Leber ist.

Da bei keinem der Patienten mit Leukämie und soliden Tumoren außer Neuroblastomen eine sekundäre Cystathioninurie aufgetreten ist, wird in Übereinstimmung mit anderen Autoren vermutet, daß die sekundäre Cystathioninurie bei keinen anderen Neoplasmen außer bei Neuroblastomen und Hepatoblastomen auftritt.

Schließlich konnte festgestellt werden, daß zwischen der renalen Ausscheidung von Cystathionin, Cystin und Methionin keine Korrelation besteht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Bremer H.J. and Endres W.: Primary cystathioninurie. Methionine load tests and response to pyridoxine. *Helv.Paediat. Acta* 27, 525 (1972)
2. Carsten,M.E.: A procedure for the ion exchange chromatography of the amino acids of urine. *J.Amer. chem.Soc.* 74, 5954 (1952)
3. Chatagner,F., Hirsch,A., Durieu-Trautmann,O., Rain,M.-C.: Activities of cystathionase, cysteine sulphinic acid decarboxylase and serine dehydrase in the liver or tumor-bearing rats. *Experienta* 25, 1077 (1969)
4. Endres,W., Schaub,J., Bremer,H.J., Grütte,E.: Sekundäre Cystathioninurie.*Z. Kinderheilk.* 100, 46 (1971)
5. Endres,W., Seibold,H.: Renal excretion of cystathionine and creatinine in humans at different ages. *Clin.Chim.Acta* 87, 425 (1978)
6. Fourman,P., Summerscales,J.W., Morgan,D.M.: Cystathioninuria from pyridoxine deficiency complicating treatment of hypercalcaemia in a cretin.*Arch.Dis. Childh.* 41, 273 (1966)
7. Frimpter,G.W.: Cystathioninuria: Nature of the defect.*Science* 149, 1095 (1965)
8. Geiser,C.F., Efron,M.L.: Cystathioninuria in patients with neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. *Cancer* 22, 856 (1968)

9. Gjessing, L.R.: Cystathioninuria and vanil-lactic-acid-uria in neuroblastoma and argentaffinoma. Lancet II, 1281 (1963)
10. Gjessing, L.R., Mauritzen, K.: Cystathioninuria in hepatoblastoma. Scand.J.clin.Lab.Invest. 17, 513 (1965)
11. Gjessing, L.R.: Cystathioninuria and vanil-lactic-acid-uria. Recent Results in Cancer Research 2, 26, Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
12. Lieberman, E., Shaw, K.N.F., Donnell, G.N.: Cystathioninuria in galactosemia and certain types of liver disease. Pediatrics 40, 828 (1967)
13. Ohmori, S., Shimomura, T., Azumi, T., Mizuhara, S.: S-(β -Carboxy-n-propyl)-L-cysteine and S-(β -carboxy-ethyl)-L-cysteine in urine. Biochem.Z. 343, 9 (1965)
14. Scriver, C.R., Hutchison, J.H.: The vitamin B₆ deficiency syndrome in human infancy: biochemical and clinical observations. Pediatrics 31, 240 (1963)
15. Shaw, K.N.F., Lieberman, E., Koch, R., Donnell, G.N.: Cystathioninuria. Amer.J.Dis.Child. 113, 119 (1967)
16. Spackman, D.H., Sein, W.H., Moore, S.: Automatic recording apparatus for use in the chromatography of amino acids. Anal.Chem. 30, 1190 (1958)
17. Studnitz, W.v.: Secondary cystathioninuria. Acta Paediat.Scand. 58, 173 (1969)
18. Studnitz, W.v.: Cystathioninuria in children with neuroblastoma with and without metastases. Acta paediat.Scand. 59, 80 (1970)

19. Sturman, J.A., Cohen, P.A., Gaull, G.E.: Metabolism of L-³⁵S-methionine in vitamin B₆ deficiency: observations on Cystathioninuria. *Biochem. Med.* 3, 510 (1970)
20. Voute, P.A., Jr., Wadman, S.K.: Cystathioninuria in hepatoblastoma. *Clin. Chim. Acta* 22, 373 (1968)

ANHANG: KASUISTIK

1. Lebererkrankungen

1.1. Hepatitis

1. Kind mit akuter Virushepatitis:

Die 13-jährige Patientin H.S. wurde im November 1976 mit Ikterus und druckschmerzhafter, vergrößerter Leber in die Klinik eingewiesen. Bei der Patientin waren seit langem ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom und eine Struma bekannt.

Bei den Laboruntersuchungen fand man folgende stark erhöhte Werte: Gesamtbilirubin 11,8 mg%, direktes Bilirubin 10,7 mg%, SGOT 950 U/l, SGPT 1360 U/l, LAP 60 U/l, alkalische Phosphatase 553 U/l. Das Australia-Antigen war negativ. Dennoch handelte es sich vermutlich um eine akute Virushepatitis vom Typ B, da die Patientin drei Monate zuvor eine Bluttransfusion bekommen hatte.

Die Therapie bestand in der Verabreichung einer Leberdiät.

2. Kind mit akuter Virushepatitis

Bei der 6 Jahre alten Patientin M.M. wurde im Dezember 1976 eine akute Virushepatitis vom Typ A diagnostiziert. Als Nebenbefund fand man eine Trichiuriasis.

Das Mädchen hatte eine vergrößerte Leber.

Das Gesamtbilirubin hatte sich zum Zeitpunkt der Urinsammlung wieder normalisiert. Es konnte jedoch noch folgende Erhöhung der Aktivitäten der Leberenzyme gemessen werden: SGOT 210 U/l, SGPT 420 U/l, γ -GT 63 U/l.

3. Kind mit akuter Virushepatitis

Der 14 Jahre alte Junge H.B. wurde im Dezember 1976 mit einer akuten Virushepatitis vom Typ A in die Klinik aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung war noch eine Hepatomegalie nachweisbar; die Aktivitäten der Transaminasen, der γ -GT und das Gesamtbilirubin lagen jedoch wieder im Normbereich.

4. Kind mit akuter Virushepatitis

Bei dem 7-jährigen Patienten A.K. wurde im Januar 1977 eine akute Virushepatitis vom Typ A diagnostiziert. Der Junge befand sich zu dieser Zeit im Zustand nach partieller Entfernung eines Spongioblastoms der hinteren Schädelgrube vom Malignitätsgrad I mit anschließender Ventilimplantation wegen Liquorabflußstörung.

Bei der klinischen Untersuchung fiel eine Vergrößerung der Leber auf. Das Gesamtbilirubin war auf 8,5 mg% und das direkte Bilirubin auf 8,0 mg% erhöht. Bei den Leberenzymen konnten folgende Aktivitätserhöhungen festgestellt werden: SGOT 445 U/l, SGPT 270 U/l und LAP 37 U/l. Die alkalische Phosphatase lag im Normbereich.

Kind mit chronisch aggressiver Hepatitis

Bei dem 8 Jahre alten Mädchen C.B. wurde im Februar 1976, 6 Monate vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung eine Hepatosplenomegalie festgestellt. Ein Ikterus lag nicht vor. Die Diagnose einer chronisch aggressiven Hepatitis mit zirrhotischen Umbau wurde im August 1976 durch eine Leberpunktion gesichert. Das Gesamtbilirubin lag zu diesem Zeitpunkt im Normbereich, das direkte Bilirubin war mit 0,38 mg% leicht erhöht. Eine Erhöhung der Werte war auch bei den Transaminasen SGOT und SGPT mit 183 U/l bzw. 152 U/l sowie bei der alkalischen Phosphatase mit 405 U/l feststellbar. Die Aktivitäten der LDH und Amylase lagen im Normbereich. Die Erniedrigung des Hb, der Erythrozytenzahl, des Hk und der Serum-Eisen-Konzentration wiesen auf eine begleitende Anämie hin. Das Australia-Antigen war negativ. Die Reaktion auf antinukleäre Faktoren und Antikörper gegen die glatte Muskulatur war positiv.

1.2. Cytomegalie

1. Kind mit Cytomegalie

Bei dem 9 Monate alten Säugling G.S. war bei einer klinischen Untersuchung kurz vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung eine ausgeprägte Hepatomegalie aufgefallen. Die durchgeführte Leberdiagnostik ergab folgende Werte: Gesamtbilirubin 0,4 mg%, direktes Bilirubin 0,2 mg%, SGOT 20,6 U/l, SGPT 16,8 U/l und eine

Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf 548 U/l.
Beweisend für die Cytomegalie war der Nachweis des Cytomegalievirus im Urin und die positive Komplementbindungsreaktion.

2. Kind mit Cytomegalie

S.W. wurde mit einer pränatalen Dystrophie, multiplen petechialen Blutungen und einer Hepatomegalie geboren. Ein Abfall des Hb von 15,2 auf 9,4 g% und der Thrombozytenzahl von 67000 auf 30000 /mm³ in den ersten Tagen, ein Anstieg des Gesamtbilirubins auf maximal 20,8 mg% und des direkten Bilirubins auf maximal 17,4 mg% am ersten Tag sowie die Erhöhung der IG M-Konzentration im Serum waren weitere Hinweise für eine intrauterine Infektion, eventuell verbunden mit einer Gallengangshypoplasie.

Das Gesamtbilirubin sank in denfolgenden Tagen auf 7,65 mg%, das direkte Bilirubin auf 5,68 mg % ab. Am dritten Tag wurde eine Aktivitätserhöhung der SGOT auf 154 U/l gemessen. Die Aktivitätserhöhung der Transaminasen war auch noch im dritten Lebensmonat, zur Zeit der Cystathioninbestimmung mit Werten von 107 U/l für SGOT und 72 U/l für SGPT nachweisbar. Die Diagnose wurde durch die positive Komplementbindungsreaktion gesichert.

1.3. Gallengangsatresie

Säugling mit extrahepatischer Gallengangsatresie

Bei dem bei der Uringewinnung 4 Wochen alten Säugling R.P. waren gleich nach der Geburt ein ausgeprägter

Ikterus, helle Stühle und dunkelfarbiger Urin aufgefallen. Bei der klinischen Untersuchung wurde eine Hepatomegalie festgestellt.

Das Gesamtbilirubin war auf 5,1 mg% und das direkte Bilirubin auf 4,8 mg% erhöht. Die Leberenzyme zeigten folgende Aktivitätserhöhung: SGOT 43,1 U/l, SGPT 27,9 U/l und LAP 42 U/l.

Bei der histologischen Untersuchung des Leberpunktats fand man eine Galleabflußstörung mit einer älteren, mäßig aktiven Cholangitis. Durch den Sektionsbefund des im Januar 1977 verstorbenen Jungen wurde die Diagnose einer extrahepatischen Gallengangsatresie mit Hypoplasie der intrahepatischen Gallengänge gesichert.

Kind mit intrahepatischer Gallengangsatresie und biliärer Leberzirrhose

Bei dem 3 Monate alten Säugling T.S. wurden gleich nach der Geburt ein zunehmender Ikterus und acholische Stühle beobachtet. Bei der klinischen Untersuchung konnte eine Hepatomegalie festgestellt werden. Das Bilirubin stieg von 7,1 mg% am ersten Lebenstag bis auf maximal 15,2 mg% am achten Tag an und pendelte sich ab dem sechzehnten Tag auf 4 bis 5 mg% ein. Die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT und SGPT waren mit 134 U/l bzw. 155 U/l, der alkalischen Phosphatase mit 720 U/l und der γ -GT mit 750 U/l, erhöht.

Bei der histologischen Untersuchung des Leberpunktats konnte eine intrahepatische Gallengangsatresie mit biliärer Leberzirrhose festgestellt werden.

Die Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung konnte durchgeführt werden bevor eine Hepatojejunostomie mit Cholecystektomie vorgenommen wurde.

1.4. Hepatopathie unbekannter Genese

Kind mit Hepatopathie, Enzephalitis und bullösem

Exanthem unbekannter Genese

Das 9 Jahre alte Mädchen C.R. erkrankte am 2. Januar 1977 mit Fieber, Übelkeit, Schwindel, Durchfall und Nasenbluten.

Ungefähr eine Woche nach Krankheitsbeginn wurde ein makulopapulöses Exanthem, vorwiegend am Stamm lokalisiert beobachtet, das später in ein bullöses Exanthem überging.

Am 19. Januar traten eine generalisierte Lymphknotenschwellung, eine ausgeprägte Hepatomegalie und ein Ikterus auf. Einen Tag später setzte unter zerebralen Krampfanfällen eine zunehmende Bewußtseinstrübung ein. Drei Wochen nach Krankheitsbeginn verstarb die Patientin. Im Sektionsbefund wurden ausgedehnte Lebernekrosen beschrieben. Keiner der serologischen und virologischen Befunde fiel pathologisch aus.

Die Aktivitäten der Leberenzyme waren stark erhöht: Die SGOT lag bei 1355 U/l, die SGPT bei 271 U/l und die LDH bei 10100 U/l. Auch das Gesamtbilirubin und das direkte Bilirubin waren mit 5,6 mg% bzw. 4,6 mg% erhöht. Der Urin zur Cystathioninbestimmung wurde im Präfinalstadium gesammelt.

Kind mit Hepatopathie und Kardiomyopathie unbekannter Genese

Der 5 1/2 Monate alte Patient A.B. wurde im Juni 1976 mit einer Hepatomegalie und Verdacht auf Kardiomyopathie in die Klinik eingewiesen.

Die histologische Untersuchung der Leberpunktats zeigte eine geringe Leberzellverfettung mit einer geringen unspezifischen portalen Entzündung.

Die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase sowie das Gesamtbilirubin lagen im Normbereich. Die Aktivität der CPK war mit 24 U/l erhöht.

Die Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung erfolgte zwei Monate später.

2. Stoffwechselerkrankungen

2.1. Glykogenose

Kind mit Glykogenose Typ VI

Bei dem 11 Jahre alten Patienten P.K. wurde im Alter von 4 Jahren (Dezember 1969) eine Hepatomegalie und Minderwuchs festgestellt.

Die damals durchgeführte Leberbiopsie ergab eine geringgradige Leberzellverfettung. Durch die Bestimmung der Aktivität der Phosphorylase und des Glykogengehaltes in der Leber wurde die Diagnose gesichert.

Eine starke Erhöhung der Leberenzymwerte war sowohl 1969

als auch bei einer Kontrolle 1974 zu erkennen. 1974 wurden folgende Werte ermittelt: SGOT 108,9 U/l, SGPT 104,8 U/l, LDH 380 U/l, alkalische Phosphatase 795 U/l und LAP 73 U/l.

Die Therapie bestand in der Verabreichung häufiger kleiner, kohlenhydratreicher Mahlzeiten.

Die Urinsammlung zur Cystationinbestimmung wurde im Mai 1977 durchgeführt.

1. Kind mit Glykogenose Typ I

Das 6 1/2-jährige Mädchen J.B. wurde mit 10 Monaten (1971) wegen rezidivierenden Hypoglykämien, Laktatazidose, Hepatomegalie, Wachstumsstörung und Thrombozytenfunktionsstörung in die Klinik eingewiesen, wo die Diagnose Glykogenose Typ I durch die Messung der fehlenden Aktivität der Glucose-6-Phosphatase gesichert wurde.

Bei der histologischen Untersuchung der Leberbiopsie wurde eine diffuse Leberverfettung mit periportalер Fibrose festgestellt. Die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT und LDH waren mit 273 U/l, 109 U/l bzw. 394 U/l stark erhöht. Bei einer Kontrolluntersuchung 1973 konnte ebenfalls eine Erhöhung der Leberenzymaktivitäten gemessen werden.

Die Therapie bestand in der Verabreichung vieler kleiner, kohlenhydratreicher Mahlzeiten. Der Urin zur Cystathioninbestimmung wurde im März 1977 gesammelt.

2. Kind mit Glykogenose Typ I

Bei dem 7-jährigen Mädchen J.G. führten im 1. Lebensjahr rezidivierende Hypoglykämien mit Laktatazidosen zu der Verdachtsdiagnose Glykogenose. Bei der klinischen Untersuchung des dystrophischen Mädchens fiel eine Hepatomegalie auf. Die Diagnose wurde durch die Bestimmung der Aktivität der Glucose-6-phosphatase in der Leber gesichert.

Laboruntersuchungen im Serum zeigten eine Erhöhung der Harnsäure, der freien Fettsäuren, der Gesamtlipide und der Leberenzymaktivitäten. Die Leberpunktion ergab eine portale Entzündung und eine kleintropfige Verfettung. Bei einer Kontrolluntersuchung mit 4 Jahren, 1973, wurde eine Aktivitätserhöhung der SGOT auf 280 U/l und der SGPT auf 80 U/l festgestellt. Die Diät bestand in der Verabreichung häufiger kleiner, kohlenhydratreicher Mahlzeiten. Der Urin zur Cystathioninbestimmung wurde im März 1977 gesammelt.

2.2. Galaktosämie

Kind mit Galaktosämie

Der 3-jährige Junge K.K. zeigte als Säugling Gedeihstörungen mit schlechter Gewichtszunahme und ständige Durchfälle.

Die Diagnose Galaktosämie wurde durch die Bestimmung der Uridyltransferase im UDPG-Verbrauchstest nach Kalckar gesichert. Bei einer im zweiten Lebensmonat durchgeführten Leberpunktion konnte ein zirrhotischer Umbau

mit mittelgradiger Leberzellverfettung und mäßiger Cholestase festgestellt werden. Die Leberenzyme zeigten eine Aktivitätserhöhung wie folgt: SGOT 66 U/l, SGPT 30 U/l und alkalische Phosphatase 837 U/l.

Die diätetische Behandlung bestand in einer Ernährung mit Lactopriv-Pulver und Maltodextrin.

Bei einer mit 1 1/2 Jahren (Juli 1975) durchgeführten Kontrollbiopsie zeigten sich eine geringe portale Fibrose und eine mäßig vermehrte Glykogenspeicherung.

Im Januar 1976 lagen die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase im Normbereich; eine Lebervergrößerung war nicht nachweisbar.

Die Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung erfolgte im Januar 1977.

2.3. Fruktoseintoleranz

1. Kind mit hereditärer Fruktoseintoleranz

Bei dem 6 Jahre alten Jungen A.T. wurde die hereditäre Fruktoseintoleranz kurze Zeit nach der Geburt durch die verminderte Aktivität der Fructose-1-P-Aldolase und Fructose-di-P-Aldolase in der Leber nachgewiesen.

Im Alter von einem Jahr (1971) konnte bei einer Leberbiopsie eine mäßige Leberzellverfettung, eine geringgradige unspezifische Entzündung und eine minimale Fibrose festgestellt werden.

Die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase lagen im Normbereich und waren auch bei einer Kontrolluntersuchung 1974 nicht erhöht. Die

Größe der Leber war damals unauffällig.

Das Kind wurde bis zur Cystathioninbestimmung im Urin im Januar 1977 mit einer fruktosefreien Diät ernährt.

2. Kind mit hereditärer Fruktoseintoleranz

Bei dem 4 Jahre alten Bruder des vorherigen Patienten, P.T., wurde die hereditäre Fruktoseintoleranz ebenfalls kurz nach der Geburt durch die Bestimmung der Aktivität der Fructose-1-P-Aldolase und Fructose-di-P-Aldolase im Lebergewebe nachgewiesen.

Die damals durchgeführte Untersuchung ergab eine stark vergrößerte Leber vermehrter Konsistenz.

Bei einer Kontrolluntersuchung mit 2 Jahren (1974) betrugen die Aktivitäten der SGOT 34 U/l, der SGPT 30 U/l und der alkalischen Phosphatase 325 U/l.

Die Therapie bestand in einer fruktosefreien Diät.

Die Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung wurde im Januar 1977 durchgeführt.

2.4. Zystinose

Kind mit Zystinose

Bei dem 5 Jahre alten Mädchen J.H. trat nach einer normalen Entwicklung während der ersten neun Monate eine Polyurie mit Polydypsie auf; das Kind gedieh schlecht. In den folgenden Jahren entwickelten sich eine Eisenresistente Anämie, sowie glomeruläre und tubuläre Funktionsstörungen mit einer unspezifischen Hyperaminoazidurie, Glukosurie und Elektrolytverlusten. Die

Diagnose wurde im Alter von 4 Jahren, im April 1975 durch den Nachweis von Zystinkristallen in Lymphknoten, Kornea und Konjunktiva gesichert. Zu diesem Zeitpunkt konnte eine Hepatomegalie festgestellt werden; die Leberenzymaktivitäten lagen jedoch im Normbereich. Die Laboruntersuchungen zeigten folgende Werte: K 2,7 mmol/l, Ca 2,5 mmol/l, Po_4 1,16 mmol/l, Kreatinin 81 mmol/l und Harnstoff 12,5 mmol/l.

Die Therapie bestand in einer eiweißarmen Kost, der Substitution der ausgeschiedenen Elektrolyte und der Gabe von Vitamin D.

3. Mukoviszidose und Zöliakie

3.1. Mukoviszidose

Die Kinder mit Mukoviszidose zeigten zu Beginn der Erkrankung neben Symptomen pulmonaler Beteiligung auch Durchfälle mit massigen übelriechenden und fettglänzenden Stühlen, was bei allen Kindern zu Dystrophie führte.

Die Diagnose wurde in allen Fällen gesichert durch Bestimmung der Elektrolytkonzentration im Hautschweiß, der mittels Pilocarpin-Iontophorese gewonnen wurde.

Die Therapie der intestinalen Symptome bestand in der Substitution der fehlenden Pankreasenzyme mit Pankreon. Die diätetische Behandlung wurde mit einer fettarmen, hochkalorischen, eiweißreichen Kost durchgeführt. Die pulmonale Therapie beinhaltete die Inhalation von Mukolytika, die Nebelzelttherapie, sowie physiotherapeutische Maßnahmen.

1. Kind mit Mukoviszidose

Die fast 12 Jahre alte Patientin C.S. erkrankte kurz nach der Geburt mit übelriechenden Stühlen und "rezidivierenden Erkältungen". Die Therapie wurde erst mit 7 Jahren, nachdem die Diagnose gesichert war begonnen und konsequent durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung lag keine Hepatomegalie vor, die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT, der alkalischen Phosphatase und der LAP lagen im Normbereich.

2. Kind mit Mukoviszidose

Bei dem 5 1/2 Jahre alten Jungen C.S. war die Mukoviszidose seit der Geburt bekannt. Die Therapie wurde bis zur Cystathioninbestimmung im Urin ohne Unterbrechung durchgeführt. Eine Untersuchung im Alter von 5 Jahren ergab eine Vergrößerung der Leber, jedoch im Normbereich liegende Aktivitäten der Transaminasen.

Der Junge verstarb neun Monate nach der Urinsammlung. Bei der Sektion wurde eine Fettleber Grad I-II mit gering- bis mäßiggradiger portaler Fibrose gefunden.

3. Kind mit Mukoviszidose

Der 19 Jahre alte Patient W.W. zeigte seit der Geburt die Symptomatik einer Mukoviszidose. Die Therapie wurde jedoch erst im Alter von 12 Jahren begonnen und wahrscheinlich nicht ganz konsequent durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Urinsammlung war die Leber nicht ver-

größert, die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich.

4. Kind mit Mukoviszidose

Das 3 Jahre alte Mädchen C.B. erkrankte im Alter von 5 Monaten an Durchfällen und mit 8 Monaten an starken Hustenanfällen mit schleimigem Auswurf. Anschließend war es bis zum dritten Lebensjahr beschwerdefrei, bis erneut auftretende Durchfälle zur Klinikaufnahme führten. Hier wurde wenige Tage vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung die Diagnose gestellt und mit der Therapie begonnen. Bei der klinischen Untersuchung konnte keine pathologische Leberveränderung festgestellt werden; die Aktivitäten der Transaminasen waren nicht erhöht. Auffällig war jedoch die Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatase auf 809 U/l.

5. Kind mit Mukoviszidose

Das 3 Jahre alte Mädchen B.S. litt in den ersten Lebensmonaten an lange anhaltendem "Schnupfen". Die Therapie wurde erst im Alter von 2 Jahren begonnen, nachdem die Diagnose einer Mukoviszidose gesichert war und wurde bis zur Cystathioninbestimmung im Urin konsequent durchgeführt.

Im Alter von 2 Jahren konnte eine Konsistenzvermehrung der Leber und mit 3 Jahren eine Aktivitätserhöhung der alkalischen Phosphatase auf 587 U/l festgestellt werden. Die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich.

6. Kind mit Mukoviszidose

Bei dem 9 Jahre alten Jungen M.S. wurde die Mukoviszidose kurz nach der Geburt diagnostiziert und seitdem ohne Unterbrechung behandelt.

Mit 8 Monaten wurde eine vergrößerte Leber getastet.

Zum Zeitpunkt der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung konnte kein pathologischer Befund an der Leber erhoben werden. Die Aktivitäten der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase waren unauffällig.

7. Kind mit Mukoviszidose

Bei der 7 Jahre alten Patientin S.G. ist die Mukoviszidose seit dem 6. Lebensmonat bekannt und wurde bis zur Cystathioninbestimmung im Urin konsequent behandelt.

Zu diesem Zeitpunkt waren die Aktivitäten der Leberenzyme unauffällig, eine Hepatomegalie konnte nicht festgestellt werden.

8. Kind mit Mukoviszidose

Bei dem 7 Jahre alten Jungen T.W. wurde die Mukoviszidose mit 7 Monaten diagnostiziert.

Trotz einer entsprechenden Therapie waren immer wieder wochen- bis monatelange stationäre Behandlungen wegen des sich immer wieder verschlechternden Krankheitsbildes mit Bronchitiden und massigen, fettglänzenden Stühlen erforderlich.

Im Mai 1975 wurde eine Lebervergrößerung festgestellt; die Aktivität der SGOT war damals mit 139 U/l, diejenige

der SGPT mit 91 U/l und diejenige der alkalischen Phosphatase mit 1794 U/l erhöht. Zum Zeitpunkt der Urinsammlung im November 1976 war keine Hepatomegalie mehr nachweisbar, die Aktivitäten der Transaminasen hatten sich normalisiert.

9. Kind mit Mukoviszidose

Bei dem fast 12 Jahre alten Patienten R.M. war die Mukoviszidose seit der Geburt bekannt. Die Therapie wurde bis zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung im Urin konsequent durchgeführt.

Zur Zeit der Urinsammlung war eine Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatase auf 580 U/l festzustellen, die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich.

3.2. Zoeliakie

Bei allen Kindern mit Zoeliakie wurde die Diagnose durch den Nachweis der subtotalen Zottenatrophie unter gliadinhaltiger Kost mittels Saugbiopsie gesichert. Alle Kinder wurden mit gliadinfreier Kost ernährt.

1. Kind mit Zoeliakie

Bei dem 6 Jahre alten Mädchen L.H. wurde die Diagnose einer Zoeliakie einige Tage vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung gestellt, nachdem graufahle massige Stühle aufgetreten waren. Das dystrophe Mädchen zeigte bei der klinischen Untersuchung eine normal

große Leber. Die Laboruntersuchungen zeigten eine verminderte Aktivität der Maltase, Isomaltase, Saccharase und Lactase.

Die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase lagen im Normbereich. Mit der Therapie wurde drei Tage vor der Urinsammlung begonnen.

2. Kind mit Zoeliakie

Bei dem 11 Jahre alten Patienten C.S. wurde im Alter von 12 Monaten die Diagnose einer Zoeliakie gestellt.

Die gliadinfreie Diät wurde nicht immer mit der erforderlichen Konsequenz durchgeführt, sodaß 1971, im Alter von 6 Jahren und im Januar 1977 jeweils erneut eine subtotale Zottenatrophie des Dünndarms nachweisbar war. Zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung im Urin, im Januar 1977, konnte keine Lebervergrößerung nachgewiesen werden; die Aktivitäten der Transaminasen waren unauffällig.

3. Kind mit Zoeliakie

Die 13 Jahre alte Patientin K.R. erkrankte im Alter von einem Jahr mit Erbrechen und häufigen, weichen, massigen Stühlen, woraufhin sie jedoch nur ein Jahr lang diätetisch behandelt wurde.

Erst mit 12 Jahren, im Februar 1976, wurde die Diagnose Zoeliakie bei dem inzwischen stark dystrophen Mädchen gesichert.

Zu diesem Zeitpunkt fand man eine Aktivitätserhöhung der

SGOT auf 90 U/l. Die Aktivität der SGPT lag bei 7,4 U/l und diejenige der alkalischen Phosphatase bei 110 U/l. Eine Vergrößerung der Leber konnte nicht nachgewiesen werden. Die Therapie wurde von Februar 1976 bis Dezember 1976, dem Zeitpunkt der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung konsequent durchgeführt.

4. Kind mit Zoeliakie

Bei dem 2 Jahre alten dystrophen Jungen A.P. sind die Zoeliakie und eine begleitende Kuhmilchproteinintoleranz seit dem 5. Lebensmonat bekannt und entsprechend diätetisch behandelt worden.

Die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase lagen zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung im Urin im Normbereich; die Lebergröße war unauffällig.

5. Kind mit Zoeliakie

Der 2 Jahre alte Junge K.P. wurde im August 1976, einen Monat vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung mit Durchfällen, Appetitlosigkeit, Dystrophie und ausgeprägter Blässe in die Klinik aufgenommen, wo kurz darauf die Diagnose Zoeliakie mit begleitender Anämie (Nebenbefund Osteoporose, möglicherweise Rachitis) gestellt wurde und entsprechend diätetisch behandelt wurde. Die Größe der Leber lag im Normbereich.

Bei den Laboruntersuchungen wurden folgende Werte bestimmt: Hb 7,4 g%, Erythrozytenzahl $3,25 \text{ Mill./mm}^3$,

Hk 23,2 %, alkalische Phosphatase 1880 U/l, anorganische Phosphate 1,6 mval/l. Das Kalzium und die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich.

6. Kind mit Zoeliakie

Bei dem 14 Monate alten Mädchen O.A. wurde die Diagnose Zoeliakie mit begleitender Anämie im Juli 1976, zwei Wochen vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung gestellt und entsprechend diätetisch behandelt, nachdem sie wegen Appetitlosigkeit, Dystrophie und massigen, hellbraunen Stühlen in die Klinik aufgenommen wurde. Die Transaminasen und die Lebergröße waren unauffällig.

4. Leukämien und solide Tumoren (außer Neuroblastomen)

4.1. Solide Tumoren

Kind mit Medulloblastom

Der 10 Jahre alte Patient U.W. erkrankte 9 Monate vor der Cystathioninbestimmung im Urin mit Erbrechen und Kopfschmerzen. Ein hinzutretender Hydrozephalus mit Hirndruckzeichen, die Erweiterung des 3. Ventrikels im Echoenzephalogramm und pathologische EEG-Veränderungen ließen eine zerebrale Raumforderung vermuten.

Eine Aktivitätserhöhung der Transaminasen und eine Lebervergrößerung konnten nicht festgestellt werden.

Die histologische Untersuchung des Operationspräperates bestätigte die Verdachtdiagnose eines Medulloblastoms.

Kind mit Kraniopharyngeom

Der 10 Jahre alte Patient R.S. wurde wegen anhaltender Kopfschmerzen in die Klinik eingewiesen, wo aufgrund des Röntgenbildes, das eine leichtvergrößerte Sella, Verkalkungen über der Sella, knöcherne Destruktionen, Schädelimpressionen und eine Nahtdehiszenz zeigt, der Verdacht auf ein Kraniopharyngeom ausgesprochen wurde. An der Leber konnte kein pathologischer Befund erhoben werden.

Die operative Entfernung des Tumors wurde 14 Tage nach der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung durchgeführt.

Kind mit Spongioblastom

Bei dem 12 Jahre alten Patienten R.W. wurde im Oktober 1965, im Alter von 5 Monaten ein Spongioblastom diagnostiziert, das sich suprasellär im frontotemporalen Übergangsbereich ausdehnte. Der Tumor wurde entfernt und das Tumorfeld nachbestrahlt.

Im Oktober 1967 trat das erste Tumorrezidiv mit beidseitiger Optikusatrophie und Amaurose auf. Die Behandlung bestand in einer Röntgenbestrahlung und in der Gabe von Decortin.

Im August 1976, zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung im Urin trat ein zweites Tumorrezidiv auf, wobei zu der bestehenden Symptomatik noch eine spastische Hemiparese rechts und Grandmal-Anfälle hinzukamen.

Im Röntgenbild waren Zeichen einer chronischen Innen-drucksteigerung zu erkennen, das EEG zeigte patholo-

gische Veränderungen und das Computertomogramm einen tumorösen Prozess in der mittleren Schädelgrube mit Ausweitung des linken Sellamediabereiches.

Die Aktivitäten der Transaminasen und die Lebergröße waren zum Zeitpunkt der Cystathioninbestimmung unauffällig.

Kind mit Wilms-Tumor

Bei dem 6 Jahre alten Patienten B.M. wurde im April 1976 ein inoperabler Wilms-Tumor diagnostiziert. Die Therapie bestand in einer Bestrahlung des Tumorfeldes und einer zytostatischen Behandlung mit Actinomycin D. Im Juli 1976 war der Primärtumor nicht mehr tastbar. Inzwischen waren jedoch Lungenmetastasen aufgetreten. Bei der klinischen Untersuchung wurde eine Vergrößerung der Leber festgestellt.

Die Laboruntersuchungen zeigten neben einer Anämie eine Aktivitätserhöhung der SGOT auf 25,8 U/l und der SGPT auf 51 U/l. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase lag im Normbereich.

Die Bestrahlung der Lungenmetastasen und die zytostatische Therapie mit einer Kombination von Vincristin und Actinomycin D wurden vier Wochen vor der Cystathioninbestimmung im Urin begonnen.

Kind mit Ewing-Sarkom

Das 12 Jahre alte Mädchen F.C. erkrankte im Mai 1976 mit Schmerzen im linken Knie. Später traten eine Anämie und

Fieber auf.

Im Juli 1976 wurde die Diagnose eines Ewing-Sarkoms mit Osteodestruktion des linken Schambeinastes gestellt, wobei eine Metastasierung in andere Knochenteile ausgeschlossen werden konnte.

Bei den Labordaten waren ein Hb von 9,2 g% und ein Hk von 30,8 % auffällig. Die erhöhte Temperatur, eine BKS von 70/115, eine α_2 -Globulin-Erhöhung und eine relative Lymphozytose ließen ein begleitendes septisches Geschehen vermuten. Die Aktivitäten der Leberenzyme lagen im Normbereich; eine Vergrößerung der Leber war nicht nachweisbar. Die Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung konnte noch vor Beginn der Behandlung des Tumors durchgeführt werden.

Kind mit Morbus Hodgkin

Bei dem 14 Jahre alten Patienten A.L. begann die Erkrankung im Dezember 1975, sieben Monate vor der Cystathioninbestimmung im Urin, mit einer schmerzlosen Lymphknotenschwellung an der linken Halsseite.

Im April 1976 konnte eine derbe, schmerzlose Lymphknotenvergrößerung beidseits supraklavikulär und inguinal festgestellt werden.

Eine Hepatosplenomegalie lag nicht vor.

Die Diagnose eines Morbus Hodgkin mit Beteiligung der thorakalen und abdominalen Lymphknoten wurde durch die histologische Untersuchung der Lymphknotenprobeexzision gesichert.

Die Leukozytenzahl war mit $18900 / \text{mm}^3$ erhöht, der

prozentuale Anteil der Lymphozyten betrug 15 %, der Granulozyten 82 %. Die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich. Eine Knochenmarkinfiltration konnte ausgeschlossen werden.

Drei Wochen vor der Urinsammlung wurde eine Splenektomie vorgenommen. Eine anschließende Bestrahlung und die zytostatische Therapie wurden nach der Urinsammlung begonnen.

Kind mit Rhabdomyosarkom

Bei dem 4 Jahre alten Jungen R.Z. wurde im Juni 1976 ein im Gaumen-Rachenbereich lokalisiertes, gering differenziertes Rhabdomyosarkom mit Lymphknotenmetastasen diagnostiziert. Blutbild, Leber- und Nierenbefunde waren unauffällig, die Leber nicht vergrößert. Eine Knochenmarkinfiltration konnte ausgeschlossen werden. 14 Tage vor der Cystathioninbestimmung im Urin wurde die zytostatische Therapie mit einer Kombination von Vincristin, Endoxan und Lyovac-Cosmegen begonnen. Die Bestrahlung des Tumorfeldes wurde vier Tage vor der Urinsammlung angesetzt.

4.2. Leukämien

1. Kind mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Die Patientin C.S. wurde mit 14 Jahren wegen auffallender Blässe und Müdigkeit in die Klinik eingewiesen.

Hier ergaben sich folgende Laborbefunde: Hb 5,7 g%, Hk 17,6 %; die Thrombozytenzahl lag bei 53000 /mm³. Die

Leukozytenzahl war auf $87200 / \text{mm}^3$ erhöht und zeigte folgende Differenzierung: 72 % Stammzellen, 3 % Stabkernige, 8 % Segmentkernige, 16 % Lymphozyten und 1 % Monozyten.

Die Aktivitäten der Transaminasen und das Gesamtbilirubin lagen im Normbereich; die Leber war 2 cm unter dem Rippenbogen tastbar. Die Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie wurde durch die histologische Untersuchung des Knochenmarkpunktats gesichert.

Vier Tage vor der Urinsammlung wurde mit einer zytostatischen Kombinationstherapie bestehend aus Vincristin, Adriblastin und Crasnitin begonnen.

2. Kind mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Der 7 Jahre alte Junge T.F. erkrankte im September 1976, drei Monate vor der Urinsammlung mit zunehmender Müdigkeit.

Bei der Untersuchung stellte man eine generalisierte Lymphknotenvergrößerung und eine Hepatosplenomegalie fest.

Die Laboruntersuchungen ergaben folgende Werte: Hb 12,9 g %, Erythrozytenzahl $4,15 \text{ Mill/mm}^3$, Hk 30 % und Thrombozytenzahl $5000 / \text{mm}^3$. Die Leukozyten betrugen $8600 / \text{mm}^3$ und zeigten eine auffällige Differenzierung mit einem prozentualen Anteil der Lymphozyten von 80 % und der Stammzellen von 17 %. Die Aktivitäten der Transaminasen und der LAP lagen im Normbereich. Die Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie wurde durch die Knochenmarkpunktion gesichert. Zwei Wochen vor der Urinsammlung

wurde eine Zytostatikatherapie mit einer Kombination von Vincristin, Adriblastin und Ultralan eingeleitet.

3. Kind mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Bei dem Patienten A.R. fielen im August 1976, im Alter von 9 Jahren zunehmende Mattigkeit, ein blasses Hautkolorit, Hämatome, Nasenbluten und eine Hämaturie auf.

Bei der Untersuchung wurden eine Vergrößerung der axillären und submandibularen Lymphknoten sowie eine Hepatomegalie festgestellt. Das Hb betrug 9,1 g% und die Erythrozyten lagen bei 3,39 Mill/mm³. Die Thrombozytenzahl war mit 3000 /mm³ vermindert. Die Leukozyten lagen bei 9800 /mm³ mit einem prozentualen Anteil der Lymphozyten von 76 % und der Stammzellen von 22 %. Die Aktivitäten der Leberenzyme SGOT, SGPT und der alkalischen Phosphatase lagen im Normbereich. Die Diagnose einer akuten lymphoblastischen Leukämie konnte durch die Knochenmarkpunktion gesichert werden.

Die zytostatische Behandlung wurde mit einer Kombination von Vincristin, Asparaginase und Cortison begonnen. Nachdem keine vollständige Remission eingetreten war, wurde im Oktober 1976 die Therapie mit einer Kombination von Vincristin, Endoxan, Alexan und Betusin fortgesetzt. Der Urin zur Cystathioninbestimmung wurde im November 1976 gesammelt.

4. Kind mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Der 3 Jahre alte Junge T.H. wurde im April 1976 zur Klärung zunehmender Blässe und Müdigkeit in die Klinik aufgenommen. Hier wurde eine Hepatomegalie festgestellt.

Die Laboruntersuchungen ergaben folgende Werte:

Hb 4,32 g%, Thrombozytenzahl $51000 / \text{mm}^3$ und Leukozytenzahl $3250 / \text{mm}^3$. Der prozentuale Anteil der Lymphozyten betrug 70 % und der Stammzellen 28 %. Die Aktivitäten der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase lagen im Normbereich.

Die histologische Untersuchung des Knochenmarkpunkts ergab ein vorwiegend uniformes Bild unreifer Blasten.

Die zu Beginn der zytostatischen Therapie eingesetzten Medikamente Cortison, Ultralan und Vincristin wurden einen Monat später durch Purinethol und Methotrexat ersetzt.

Zur Zeit der Cystathioninbestimmung im Urin befand sich die akute lymphoblastische Leukämie in Remission.

5. Kind mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Bei dem 2 Jahre alten Jungen H.S. wurde im Alter von 15 Monaten (September 1975) ein Lymphosarkom des Mediastinums mit leukämischer Transformation diagnostiziert.

Die Leukozytenzahl betrug zum damaligen Zeitpunkt $56000 / \text{mm}^3$ mit einem hohen Prozentsatz an Lymphozyten.

Der Hämatokrit, die Thrombozyten und die Aktivitäten der Leberenzyme lagen im Normbereich.

Die Diagnose wurde durch eine Knochenmarkpunktion gesichert.

Die Therapie bestand zum damaligen Zeitpunkt in der Bestrahlung des Tumorfeldes und der zytostatischen Behandlung mit einer Kombination aus Vincristin, Endoxan, Adriblastin und Asparaginase. Zur Dauertherapie wurde auf Purinethol, Methotrexat und Ultralan umgestellt. Die Krankheit befand sich zum Zeitpunkt der Urinsammlung im August 1976 in Remission.

Im August 1976 wurden folgende Laborwerte ermittelt: Hb 8,9 g%, Erythrozytenzahl $2,86 \text{ Mill/mm}^3$, Hk 26,4 %, Thrombozytenzahl 18000 /mm^3 . Die Leukozyten waren mit 2400 /mm^3 erniedrigt, die Differenzierung unauffällig. Die Aktivitäten der Leberenzyme lagen im Normbereich. Eine Vergrößerung der Leber konnte nicht festgestellt werden.

Kind mit akuter myeloischer Leukämie

Bei dem 6-jährigen Jungen P.S. führten im Dezember 1976 auftretende Müdigkeit, Blässe, Hämatome sowie ein reduzierter Allgemein- und Ernährungszustand zur Klinikaufnahme.

Die Leukozytenzahl betrug 76600 /mm^3 mit folgender Differenzierung: 29 % Segmentkernige, 51 % Lymphozyten, 4 % Monozyten und 148 % Retikulozyten. Das Hb war auf 4,6 g%, der Hk auf 13,7 % und die Thrombozytenzahl auf 2000 /mm^3 abgesunken. Die Aktivitäten der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase lagen im Normbereich. Die Leber war am Rippenbogen tastbar.

Die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie wurde durch die histologische Untersuchung des Knochenmark-

punktats gesichert.

Die Induktionsbehandlung wurde vierzehn Tage vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung mit einer Kombination von Adriamycin, Vincristin, Arabinusid C, Ultralan und Zyloric begonnen.

Der Patient verstarb zehn Tage nach der Urinsammlung.

5. Neuroblastom

1. Kind mit Neuroblastom

Bei dem Patienten M.A. wurde im Alter von einem Jahr, kurze Zeit vor der Cystathioninbestimmung ein Neuroblastom mit Lymphknotenmetastasen am Nierenhilus diagnostiziert. Die Diagnose konnte durch die erhöhte Ausscheidung der Katecholamine im Urin gesichert werden. Bei der klinischen Untersuchung war eine Vergrößerung der Leber auffällig. Das Hb, die Elektrolyte, das Gesamteiweiß und die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich. Die Serumeisenkonzentration war mit 20 % erniedrigt, die Leukozytenzahl mit $18500 / \text{mm}^3$ erhöht. Knochenmarkmetastasen konnten nicht festgestellt werden. Die operative Entfernung des Tumors erfolgte wenige Tage nach der Urinsammlung.

2. Kind mit Neuroblastom

Der 4-jährige Patient B.A. wurde im März 1976 wegen Anämie und einem unter dem Rippenbogen tastbaren Tumor in die Klinik aufgenommen, wo ein Neuroblastom mit Infil-

tration der linken Niere einschließlich der Nierenvene und Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wurde. Eine Vergrößerung der Leber konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den Laboruntersuchungen wurden folgende Werte ermittelt: Hb 9,6 g%, Hk 27,7 %, 14200 Leukozyten /mm³ mit einer relativen Lymphzytose von 69 %. Die Aktivitäten der Transaminasen und der γ -GT lagen im Normbereich. Eine Knochenmarkinfiltration konnte nicht festgestellt werden.

Die Diagnose konnte durch die erhöhte Ausscheidung der Katecholamine im Urin gesichert werden.

Ein Tag vor der Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung wurde eine Tumorextirpation mit Nephrektomie vorgenommen.

3. Kind mit Neuroblastom

Bei dem 15 Monate alten dystrophen Mädchen T.M. konnte im Februar 1976 während einer Untersuchung eine Anämie, eine Protrusio bulbi und ein Tumor über dem linken Auge sowie eine Hepatomegalie festgestellt werden.

In der Klinik wurde die Diagnose eines Neuroblastoms mit Knochenmarkinfiltration gestellt und durch die erhöhte Ausscheidung der Katecholamine im Urin gesichert.

Die Laboruntersuchungen ergaben ein Hb von 7,1 g%, einen Hk von 23,3 %, 2,93 Mill.Erythrozyten /mm³, 30 % Retikulozyten und 92000 Thrombozyten /mm³. Die Aktivität der SGOT war auf 54 U/l, diejenige der LDH auf 7840 U/l angestiegen, während die Aktivitäten der SGPT und der alkalischen Phosphatase im Normbereich lagen.

Im Februar 1976 wurde die Teilextirpation des Tumors am

linken Auge durchgeführt. Vier Wochen vor der Urinsammlung begann die zytostatische Therapie mit Vincristin und Endoxan. Zur selben Zeit wurde eine lokale Bestrahlung des Resttumors an der linken Schläfe vorgenommen. Die Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung erfolgte im April 1976.

4. Kind mit Neuroblastom

Bei der 16 Jahre alten Patientin L.S. wurde im Dezember 1971, im Alter von 11 Jahren, ein thorakales Neuroblastom mit Infiltration der Brustwand und des rechten Lungenlappens, sowie Knochenmarkmetastasen diagnostiziert. Die Diagnose konnte durch die erhöhte Ausscheidung von Katecholaminen im Urin gesichert werden. Unmittelbar darauf erfolgte die Extirpation des intrathorakalen Tumors, eine Nachbestrahlung und die zytostatische Behandlung mit Vincristin und Endoxan.

Zwei Jahre später trat das erste Rezidiv mit einer osseären Beckenmetastase links auf, die kurz darauf entfernt wurde. Die zytostatische Nachbehandlung mit Vincristin und Endoxan wurde bis März 1974 durchgeführt. Im April 1975 trat erneut ein Rezidiv mit osseären Beckenmetastasen rechts auf. Diese wurden mit 3000 rd bestrahlt. Die zytostatische Behandlung erfolgte mit Adriblastin.

Im Februar 1976 konnte eine generalisierte Skelettmetastasierung festgestellt werden.

Bei den Laboruntersuchungen wurde neben einer leichten Anämie und Thrombozytopenie eine Aktivitätserhöhung der

alkalischen Phosphatase auf 455 U/l festgestellt. Die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich; eine Hepatomegalie war nicht nachweisbar. Die zytostatische Therapie wurde mit Endoxan und Mustargen durchgeführt. Im April 1976 erfolgte die Urinsammlung zur Cystathioninbestimmung.

5. Kind mit Neuroblastom

Bei der Patientin B.G. wurde im Alter von 2 Jahren ein Neuroblastom geringer Differenzierung diagnostiziert. Die Katecholaminausscheidung im 24-Stunden Urin war erhöht. Mittels Myelotomie des Beckenkamms konnte eine Knochenmarkinfiltration festgestellt werden.

Die Aktivitäten der Transaminasen und die Lebergröße waren unauffällig.

Kurze Zeit nach der Cystathioninbestimmung im Urin wurde die Extirpation des Tumors mit anschließender Bestrahlung und zytostatischer Behandlung vorgenommen.

6. Kind mit Neuroblastom

Bei dem Jungen A.S. wurde im Alter von 7 Jahren die Extirpation eines Neuroblastoms durchgeführt.

Die histologische Untersuchung zeigte, daß es sich um ein Ganglioneurom handelte, das keinerlei unreife Zellen aufwies. Ein Anhalt für Metastasen war nicht gegeben.

Der Spotttest auf Katecholamine fiel negativ aus. Die Aktivitäten der Transaminasen lagen im Normbereich, eine Hepatomegalie konnte nicht festgestellt werden.

Die Cystathioninausscheidung im Urin wurde sowohl prae- als auch postoperativ gemessen.

Bei einer Kontrolluntersuchung zwei Jahre nach der Operation konnte ein erneuter Anstieg der Cystathioninausscheidung festgestellt werden. Es gab jedoch keine Anhaltspunkte dafür, daß ein Rezidiv vorliegen würde.

7. Kind mit Neuroblastom

Der Säugling T.S. wurde im Alter von 6 Monaten mit der Verdachtsdiagnose eines mediastinalen Neuroblastoms in die Klinik aufgenommen.

Bei der klinischen Untersuchung konnte eine Hepatomegalie festgestellt werden.

Der Spottest auf Katecholamine fiel negativ aus. Die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure und der Methoxy-Katecholamine im 24-Stunden-Urin lag im Normbereich. Alle übrigen Labordaten waren ebenfalls unauffällig.

Kurze Zeit nach der Aufnahme wurde eine Thorakotomie mit Entfernung des Tumors durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Tumors zeigte, daß es sich um ein teilweise differenziertes Neuroblastom handelte. Ein Anhalt für Metastasen war zum damaligen Zeitpunkt nicht gegeben. Die Bestimmung der Cystathioninausscheidung wurde sowohl vor der operativen Entfernung des Tumors als auch hinterher durchgeführt.

8. Kind mit Neuroblastom

Die 2 Jahre alte Patientin M.U. wurde mit Ikterus und vorgewölbtem Abdomen in die Klinik aufgenommen. Hier konnte die Leber 6 cm unter dem Rippenbogen getastet werden.

Die Laboruntersuchungen ergaben folgende Werte: Hb 9,6 g%, Leukozytenzahl 7000 /mm³, Gesamtbilirubin 3,8 mg%, direktes Bilirubin 3,5 mg%, SGOT 66 U/l, SGPT 39 U/l, alkalische Phosphatase 270 U/l, LDH 1028 U/l. Die Ausscheidung der Katecholamine im 24-Stunden-Urin lag im Normbereich. Eine Knochenmarksinfiltration konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der Probelaaparotomie, die nach der Cystathioninbestimmung im Urin durchgeführt wurde, konnte man einen übermannskopfgroßen, retroperitoneal gelegenen Tumor sehen, der die Mesenterialwurzel erfaßt und den Ductus choledochus abgeklemmt hatte. Die Histologie ergab ein undifferenziertes Neuroblastom.

Von den Patienten P.B., D.B. und M.O. konnten keine klinischen Daten ermittelt werden.

LEBENS LAUF

- 1954 geboren am 30.1.in Stuttgart als Tochter des
Landwirtehepaares Heinrich Wuttge und Frau
Gertraude, geb.Mertens
- 1954-55 wohnhaft in Stuttgart
- 1955 Umzug nach Kanzach, Kreis Biberach
- 1960-64 Grundschule Kanzach
- 1964-69 Progymnasium Bad Buchau
- 1969-72 Gymnasium Riedlingen
- 1972 Reifeprüfung am 15.6.
- 1972-73 Medizinstudium an der Universität Hohenheim,
2 Semester
- 1973-75 Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universi-
tät in Tübingen, 5 Semester
- 1975 Ärztliche Vorprüfung am 21.3.
- 1975-79 Medizinstudium an der Ludwig-Maximilian-Univer-
sität München
- 1976 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung am
30.3.
- 1978-79 praktische Ausbildung der Inneren Medizin im
städtischen Krankenhaus Neuperlach, der Chirurgie im städtischen Krankenhaus Augsburg und der Pädiatrie an der Dr.v.Hauner'schen Kinderklinik München
- 1979 Abschluß des Medizinstudiums mit dem Dritten
Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 9.11.

